FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 104

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES SPLÉNOPATHIES NEUTROPÉNIQUES

(LE FOIE ET LES SUITES DE LA SPLÉNECTOMIE)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le 5 Novembre 1957

PAR

Robert BASSILANA
Né le 16 Février 1928, à Monaco (Principauté)
Diplômé de Pédiatrie et de Puériculture

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(Travail de la Clinique Médicale du Professeur R. POINSO)

OFFICE UNIVERSITAIRE DE POLYCOPIE
23, Rue Gaston-de-Saporta
(Ancienne Faculté des Lettres)
AIX-EN-PROVENCE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES SPLÉNOPATHIES NEUTROPÉNIQUES

(LE FOIE ET LES SUITES DE LA SPLÉNECTOMIE)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le Novembre 1957

PAR

Robert BASSILANA

Né le 16 Février 1928, à Monaco (Principauté)

Diplômé de Pédiatrie et de Puériculture

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(Travail de la Clinique Médicale du Professeur R. POINSO)

R.UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Examinateurs de la Thèse

MM. le Professeur R. POINSO, Président
le Professeur PIERI
le Professeur RECORDIER
le Professeur Agrégé CHARPIN

Assesseurs

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen : G. MORIN — Assesseur : J. DELPHAUT
Secrétaire Principal : J. COMTE — Bibliothécaire : Mlle PERRIN

Professeurs honoraires

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, CHAUVIN, GABRIEL, JOYEUX, HECKENROTH, MOIROUD, MONGES, RIMATTEI, ROCHE.

Professeurs

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie Générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie Clinique et Expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie Analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie Médicale	DERRIEN
Clinique Chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique Chirurgicale	N ...
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie Expérimentale	DE VERNEJOUL
Clinique Dermato-Syphiligraphique	N ...
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système Nerveux	N ...
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER J.
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	RECORDIER
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obstétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique Urologique	N ...
Endocrinologie Médicale	VAGUE
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine Sociale	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE

Pathologie Interne ..... AUDIER
Pathologie Chirurgicale ..... DOR
Pharmacologie ..... MERCIER F.
Pharmacie Chimique et Toxicologie ..... VIGNOLI
Pharmacie Galénique ..... DELPHAUT
Physiologie ..... MORIN
Physique Médicale ..... DUBOULOZ
Thérapeutique ..... PIERI

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROUX DONNET MOURGUE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GREBUS
LISSITZKY
MERCIER J.
PASTOR
PAYAN
TAMALET

AGREGES EN EXERCICE

MM. APPAIX
BERNARD René
CHARPIN
CHAUVIN
CREMIEUX
DEVIN
GRANJON
LAVAL
MONGES H.
MOUREN
ORSINI
PAOLI
REYBAUD
SERMENT

AGREGES LIBRES

MM. BERTHIER
FIGARELLA
HENRY
IMBERT
LAMY
LENA
OLLIVIER
OURGAUD

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Histologie ..... M. STAHL

Chargé des fonctions d'Agrégé

Hygiène et Médecine Sociale ..... M. GEVAUDAN

A MA MERE

A MA FEMME

A MA FILLE

A MA BELLE-MERE

A MON ONCLE

en toute reconnaissance et affection

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A MON BEAU-PÈRE

Vous avez fait pour moi ce qu'aurait fait un père.

J'y trouve un exemple et un grand réconfort.

Je tiens, en ce jour, à vous témoigner toute mon affectueuse gratitude.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur R. POINSO

Professeur de Clinique Médicale

Durant les mois passés dans votre Service, nous avons reconnu en vous le Maître avec son esprit d'organisation, son sens de la pédagogie et, surtout, le caractère à la fois clair, précis, pratique et captivant de son enseignement clinique.

Nous vous devons la plus grande partie de notre formation médicale.

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail. Veuillez y trouver un faible hommage de notre admiration et de notre très vive et respectueuse reconnaissance.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY DE THESE,

Monsieur le Professeur PIERI

Professeur de Thérapeutique

Les deux cas que vous avez décrit font date dans l'histoire du syndrome étudié dans cette thèse.

Aussi sommes-nous très sensible à l'honneur que vous nous avez fait de bien vouloir être notre Juge.

Le stage que nous avons effectué dans votre Service ainsi que vos cours de Thérapeutique, nous seront d'une extrême utilité dans notre pratique médicale journalière.

Permettez-moi de vous témoigner toute ma gratitude.

Monsieur le Professeur RECORDIER

Professeur de Clinique des Maladies des Voies digestives et de la Nutrition

qui a bien voulu honorer de sa présence notre Jury de Thèse.

Avec notre hommage respectueux et notre profonde considération.

Monsieur le Professeur Agrégé CHARPIN

Votre précieux enseignement, que vous nous avez prodigué avec simplicité et bienveillance, nous a préparé à notre Profession.

Je vous remercie d'avoir bien voulu accepter de faire partie de notre Jury de Thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé SERMENT

En plus de votre Enseignement en tous points remarquable, vous avez apporté à ma femme et moi-même une aide morale incomparable dans des circonstances particulièrement pénibles.

Veuillez croire à notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur CAUFMENT

Toute ma famille et moi-même vous sommes redevables, ainsi qu'au personnel de votre Clinique, d'une immense reconnaissance.

A Monsieur le Professeur PAILLAS

A NOS MAITRES DE LA FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

INTRODUCTION

et

HISTORIQUE

ABRAMI et FRUMUSAN qui signalent dès 1937 une observation de "Panmyélophtisie", REISSMANN qui décrit en 1938 un cas de "Myélopathie agranulocytaire chronique par sidération médullaire d'origine splénique", précédèrent les auteurs américains WISEMAN et DOAN dans la description de la splénomégalie neutropénique guérie par splénectomie. C'est cependant à ces derniers que revient le mérite d'avoir bien mis en évidence ce syndrôme hématologique et de l'avoir isolé en tant qu'entité clinique, grâce à trois cas en 1939, auxquels ils ajoutèrent deux nouveaux cas en 1942.- Il s'agissait d'une splénomégalie en apparence primitive associée à une neutropénie alors que la moelle était hyperplasique. La splénectomie amena la guérison. En même temps ils prenaient position pour une phagocytose excessive et élective des granulocytes.

A l'étranger MOORE et BIERBAUM en 1939 ; MUETHER, MOORE, STEWART et BROUN en 1941 ; SELANDER en 1944 ; AUGER, JOBIN, et LAROCHELLE ; ROGERS et HALL ; SALZER, RANSOHOFF et BLATT ainsi que LANGSTON, WHITE et ASHLEY en 1945 ; KINSEY et BINGHAM en 1946 ; HATTERSLEY en 1947 ; KRACKE et RISER ; PALUMBO en 1949 fournirent de nouvelles observations de "Neutropénie splénique".

En France PIERI et BENOIT, à Marseille, rapportent, les premiers, dès 1944, une "Splénomégalie volumineuse avec anémie traitée avec succès par radiothérapie" qui entre dans le cadre qui nous intéresse, mais c'est POUMAILLOUX, en 1946, qui emploie le terme de "Neutropénie splénique primitive". A sa suite PIERI, GRETHER et LUCCIONI ; GOINARD et TARDIEU ; MALLARME et HEPP publient de nouveaux cas.

Bien que dans leur description première WISEMAN et DOAN admettaient la possibilité d'une extension du syndrome aux autres lignées médullaires, érythrocytaire et thrombocytaire, ce sont des cas de ce type que DOAN et WRIGHT, en 1946, proposèrent de nommer "Panhématopénie splénique" ; dénomination qui a prévalue sur celle d'"Anémo-aleucie hemorragique d'origine splénique" (FRANK) ou de "Panmyélophtisie d'origine splénique" (ABRAMI, de GAUDART d'ALLAINES et FRUMUSAN).

La plupart des auteurs, en même temps qu'ils se préoccupent des aspects clinique et hématologique de l'affection, étudient son mécanisme physio-pathologique, qu'ils rattachent au "cadre assez diffluent de l'Hypersplénisme".

Ce terme employé pour la première fois par EPPINGER en 1913, était déjà implicitement à la base de la notion d'"anémie splénique" (GRETSEL, 1866), de maladie de BANTI (1894), de splénomégalie hémolytique (BANTI et MICHELI, 1911). KAZNELSON dans son cas de purpura thrombopénique idiopathique avec splénomégalie traité par splénectomie, défend la conception d'une rate détruisant exagérément les plaquettes sanguines. FRANK, lui, en 1916 admet le rôle à distance de la rate, reprenant les idées pathogéniques émises en 1912 par ISAAC et envisage la sécrétion au niveau de la rate d'une hormone hypothétique, la leucosplénine, freinant l'activité des organes hémoformateurs.

Dès lors les deux grandes hypothèses pathogéniques, qui s'adaptent à tous les aspects de l'hypersplénisme, étaient nées :

- Rate qui détruit exagérément les éléments sanguins formés et circulant dans le sang : rôle lytique.
- Rate qui s'oppose à la fonction de formation, de maturation ou de sortie des cellules de la moelle : rôle inhibiteur.

En ce qui concerne les splénomégalies neutropéniques, alors que WISEMAN et DOAN défendent la théorie lytique à la suite de colorations supravitales appliquées immédiatement après splénectomie, DAMESHEK, suivi par la majorité des auteurs, défend la théorie inhibitrice. Ces dernières années, s'est fait jour une troisième théorie mettant en jeu des phénomènes humoraux immunologiques.

Dans ce travail nous nous proposons d'examiner l'aspect général des splénopathies neutropéniques, leur évolution avec ou sans splénectomie mais, à la lumière des documents trouvés dans la littérature médicale et d'une observation personnelle inédite recueillie dans le Service de notre Maître, Monsieur le Professeur POINSO, nous insisterons sur les suites éloignées de la splénectomie et, particulièrement, sur le foie pendant la maladie et après splénectomie.

LES SPLENOPATHIES NEUTROPENIQUES

DONNEES GENERALES

La première étude d'ensemble des splénomégalies neutropéniques due à MALLARME, HEPP et BENOIT en 1947, suivie, en 1950, de l'étude critique sur la neutropénie splénique primitive et l'hypersplénisme que firent TZANCK, ALBAHARY, HUBAULT et LEGUAY sont deux mises au point très intéressantes ; sans oublier les travaux de PIERI, BENHAMOU, MALLARME, MARCHAL et SOULIER.

De même, les thèses de COURTENAY-MAYERS (1946), BATARD (1949), GATHE (1950), LEGUAY (1951), CHOURAQUI (1951), KERMAREC (1951), LE GALL (1953), BERTRAND (1953), MANTZ (1955) que nous avons consultées, apportèrent leur contribution à la connaissance de l'hypersplénisme et, plus spécialement, des splénopathies neutropéniques, pour certaines d'entre elles.

Pour notre part, nous étudierons celles-ci en considérant ;

A - Les données cliniques et hématologiques :
  1º - Dans la forme type de WISEMAN et DOAN.
  2º - Dans les formes cliniques :
    a) Pancytopénie splénique de DOAN et WRIGHT,
    b) Syndrome de FELTY.
B - Les données diagnostiques.
C - Les données anatomo-pathologiques.
D - Les données physio-pathologiques.
E - Les données thérapeutiques.

LES DONNEES CLINIQUES ET HEMATOLOGIQUES

FORME TYPE : NEUTROPENIE SPLENIQUE PRIMITIVE DE WISEMAN ET DOAN

La plupart du temps on se trouve en présence d'adultes jeunes ou mûrs, généralement des femmes, qui, insidieusement, depuis un temps variable, de quelques mois à quelques années, accusent un mauvais état général avec : asthénie, amaigrissement, pâleur, troubles digestifs, troubles des règles chez la femme, crises colibacillaires, fièvre. Cette dernière correspond à des poussées de l'affection où la chute des éléments figurés du sang s'accentue, surtout en ce qui concerne les granulocytes, d'où, en même temps qu'une aggravation de tous les signes généraux, des phénomènes infectieux associés : angines à répétition, accidents buccaux pharyngés, stomatites, aphtes, pyodermites, foyers de suppuration divers (abcès du poumon dans l'observation que nous rapportons). Dans l'ensemble, signes fonctionnels de l'agranulocytose classique mais moins grave, récidivant et avec splénomégalie.

En effet, l'examen clinique, que l'on est amené à pratiquer, le plus souvent au moment de l'une des poussées, décèle une rate de volume variable, l'hypertrophie pouvant n'être que discrète. Il s'agit d'une rate régulièrement augmentée de volume, ferme, dure, lisse, mobile, non douloureuse à la palpation, qui rappelle celle que l'on trouve dans la maladie de BANTI ou le kala-azar de l'enfant. Au moment des poussées elle peut être le

siège de douleurs spontanées en même temps qu'elle s'hypertrophie, pour reprendre son allure asymptomatique dès que la fièvre tombe.

Cette splénomégalie constitue le symtôme clinique le plus important, le plus net et le plus constant. En effet dans la majorité des cas on ne note ni hépatomégalie, ni hypertrophie ganglionnaire, ni syndrôme d'hypertension portale ; on ne relève ni ictère, ni ascite, ni signes cliniques ou biologiques d'hémolyse.

De pareils aspects cliniques réclament des hémogrammes. Que révèlent-ils ?

Dans les formes pures on trouve à côté d'un nombre normal de globules rouges et de plaquettes, une leucopénie nette, quelque fois très importante, accompagnée d'une neutropénie plus ou moins considérable. On voit le taux des polynucléaires inférieur à 20 %, parfois même à 10 %. Leur absence totale a été signalée au cours des poussées évolutives.

Il faut noter qu'il n'y a pas de parallélisme étroit entre la leucopénie et la neutropénie. Parfois pour un chiffre relativement élevé de leucocytes (4.000 à 6.000), on a un taux très faible de polynucléaires, d'autres fois c'est l'inverse qui se produit.

Aucune cellule souche n'est détectée dans le sang circulant. Les polynucléaires ne présentent pas d'altérations morphologiques, mais des granulocytes jeunes à noyaux en batonnet, des métamyélocytes, des myélocytes peuvent être présents, représentant une poussée myéloïde discrète. La formule d'ARNETH est déviée vers la gauche.

Les résultats des examens hématologiques nous amèneront obligatoirement à pratiquer un médullogramme qui apportera la signature du diagnostic.

Il n'est ni désertique, ni porteur d'éléments pathologiques. Par contre, variant avec les observations, les stades de l'affection chez un même malade, on trouve rapporté les cas de moelles hypoplasiques ou, plus souvent, hyperplasique.

Dans cette dernière éventualité, on a un pourcentage toujours élevé d'éléments granulopoiétiques. Rarement ceux-ci sont normalement différenciés. Le plus souvent, ils présentent des phénomènes d'immaturation avec richesse en myéloblastes, myélocytes, granulocytes à noyau peu segmenté. On a pu déceler en même temps une réaction réticulo-endothéliale importante.

Le trait hématologique que MORETTI, CASTETS et KERMAREC désignent comme un "divorce entre la richesse de la moelle osseuse et la pauvreté du sang périphérique, divorce que supprime l'ablation de la rate", est le plus caractéristique de l'affection en même temps que l'un des arguments de ceux qui défendent la théorie inhibitrice.

La grosse rate peut nous inciter à pratiquer un splénogramme. Il ne jouera aucun rôle déterminant dans le diagnostic. Il sera de type lympho-monocytaire avec de grands splénocytes, des macrophages, et, plus rarement, une légère réaction myéloïde.

Classiquement, la spléno-contraction à l'adrénaline amène, soit une augmentation des leucocytes dans leur ensemble, soit une augmentation sélective des polynucléaires. Il ne semble pas, cependant, qu'il faille lui attribuer toute l'importance que DOAN a bien voulu lui donner. L'adrénaline agit sur d'autres organes hématopoiétiques et CHATTERJEA, DAMESHEK, STEFANINI ainsi que GROISSIER et RUBERMAN ont pu trouver des épreuves de spléno-contraction positives après splénectomie. MRKOS et DOSTALOVA, dans une étude récente, nient même toute valeur à ce test pour le diagnostic d'hypersplénisme et les indications de la splénectomie.

Bien que chronique, l'affection n'évolue pas d'une façon uniforme mais par poussées qui se traduisent par une exagération de tous les symptômes : accentuation de la leucopénie, degré extrême possible de la neutropénie qu'accompagne son cortège infectieux et hyperthermique, rate qui s'hypertrophie et tend à devenir sensible.

Ces poussées peuvent être graves, anémiques, hémorragiques, presque totalement agranulocytaires et déterminer des accidents ulcéro-nécrotiques ou des lésions cutanées rappelant ce que l'on voit au cours de toutes les agranulocytoses. Elles peuvent être déclenchées par de nombreux facteurs adjuvants : surinfection, surmenage, traumatisme. Bien souvent elles apparaissent sans cause évidente.

Les malades évoluent ainsi pendant des mois, des années. Ils arrivent, aujourd'hui, à mieux lutter contre les phénomènes infectieux grâce aux traitements antibiotiques, mais sans amélioration réelle de leur état héma-

tologique qui résiste à toutes les thérapeutiques médicales actuelles. Les sujets restent très fragiles, diminués physiquement et socialement.

FORMES CLINIQUES

En principe, la neutropénie est un syndrome pur, sélectif. En réalité, comme le soulignent la plupart des observations, les cas de splénomégalie neutropénique purs sont rares. COLLER, en 1955, s'exprime en ces termes : "Dans la pratique actuelle, il est fréquemment difficile de distinguer ces patients de ceux qui présentent un syndrome de FELTY ou une pancytopénie".

LA PANCYTOPENIE SPLENIQUE PRIMITIVE

DE DOAN ET WRIGHT

WISEMAN et DOAN admettaient une certaine atteinte des deux autres lignées dans leur syndrome de splénomégalie neutropénique primitive, mais ce sont DOAN et WRIGHT qui désignèrent un tel syndrome sous le nom de "pancytopénie splénique primitive". D'autres auteurs avaient décrit une modalité identique ou très proche : "myélopénie" d'ABRAMI, "hypersplénisme hémorragique" de LOEPER, BACH et NOGRETTE.

Il faut noter que l'on peut voir tous les faits de passage entre l'atteinte sélective et globale des lignées sanguines. C'est ainsi que DOAN rapporte, cette année, le cas d'une femme de 67 ans "présentant tous les critères positifs et négatifs en faveur d'un diagnostic de neutropénie splénique primitive" qui, ayant refusé la splénectomie, a vu apparaître, treize mois après, non seulement une neutropénie beaucoup plus marquée mais aussi une thrombocytopénie et une nette anémie hémolytique, accompagnées d'une splénomégalie plus importante.

Le tableau clinique de la pancytopénie splénique primitive reflète une atteinte, plus ou moins marquée, des trois lignées suivant les sujets. Comme dans la forme pure, on trouve des phénomènes infectieux et fébriles auxquels s'ajoutent : paleur plus marquée, ecchymoses, purpura, hémorragies faciles et prolongées.

On penserait volontiers à l'aleucie hémorragique ou, plus facilement encore, à une leucose aigue. Mais les examens hématologiques, s'ils montrent une réduction numérique d'importance variable, sans d'ailleurs aucun parallélisme, des éléments figurés du sang, ne mettent en évidence aucune image de dysmorphie cellulaire.

Le médullogramme confirmera la rectification du diagnostic. On retrouve l'opposition caractéristique sang-moelle : pauvreté du sang périphérique, hyperactivité médullaire avec blocage surtout net en ce qui concerne les mégacaryocytes et les granulocytes.

L'évolution par poussées est identique à celle de la forme pure mais porte, parfois, avec prédilection sur une lignée.

Les thérapeutiques médicales sont tout aussi inefficaces.

LE SYNDROME DE FELTY

Décrit en 1924 par FELTY, ALESSANDRI l'a aussi appelé "splénomégalie arthropathisante".

Il réalise l'association d'une splénomégalie, d'une polyarthrite à rechute, de type atrophique et ankylosante, d'une leuco-neutropénie qui peut être extrême, donner les mêmes épisodes infectieux que la neutropénie splénique primitive, et, quelquefois, se compliquer de thrombopénie et de légère anémie. MARCHAL et DUHAMEL, dans une de leurs observations, ont trouvé des lésions ulcéro-nécrotiques particulièrement intenses.

Ce syndrome affecte généralement le sexe féminin vers la ménaupose et ne serait "qu'une variante de la pancytopénie ainsi que le pense DAMESHEK", comme le disent MARCHAL et DUHAMEL, qui s'opposent en cela à CHEVALLIER et LEMAIRE, plutôt partisans de rapports avec le syndrome de BANTI.

"Le myélogramme est riche, mais l'association d'un processus articulaire diffus pose, pour certains, le problème d'une véritable maladie des cellules mésenchymateuses du système réticulo-endothélial à localisations multiples" (CHOURAQUI).

Durant l'évolution, la cortisonothérapie a pu avoir d'heureux résultats, mais c'est la splénectomie qui amènera un rétablissement de la formule sanguine sans influencer beaucoup la polyarthrite.

LES DONNEES DIAGNOSTIQUES

Grosse rate monosymptomatique et diminution importante des granulocytes du sang est loin d'appartenir en propre aux splénopathies neutropéniques. La rareté de cette affection doit nous rendre circonspects avant d'établir ce diagnostic et nous amener à envisager avant tout les leucémies.

Si certaines leucémies lymphoïdes revêtent une forme splénomégalique, on constate, dans l'immense majorité des cas, la présence de ganglions hypertrophiés, une leucopénie avec formule lymphocytaire à l'hémogramme, le myélogramme étant de type lymphoïde. L'évolution, d'ailleurs ne fera que confirmer.

La leucémie myéloïde de l'adulte, que ce soit à son début ou dans sa forme aleucémique, sera déjà plus difficile à distinguer en dehors des données hématologiques et évolutives.

Mais c'est la leucémie aigue qui, dans sa forme splénique monosymptomatique, présente les difficultés diagnostiques les plus grandes, surtout si elle a une évolution lente avec pseudo rémissions, comme cela se voit fréquemment. Ici encore, il faudra avoir recours aux hémogrammes, myélogrammes et splénogrammes pour rectifier éventuellement le diagnostic.

Les leucémies éliminées, nous songerons non seulement aux affections rares que représentent :

- l'érythroblastose chronique de l'adulte,
- l'érythroblastose de la seconde enfance,
- l'anémie splénique,
- les splénomégalies fibro congestives,
- les splénomégalies anémo ictériques
- la splénomégalie qui peut accompagner les thrombopénies, mais encore envisager la possibilité d'une maladie de BANTI, que certains ont voulu rapprocher, comme nous le verrons, de l'affection décrite par WISEMAN et DOAN.

Même si nous arrivons à éliminer toutes ces éventualités, il est nécessaire de penser aux splénomégalies où l'étiologie peut ne faire que très difficilement sa preuve et demander une enquête très minutieuse. C'est ainsi qu'une parasitose (kala-azar, paludisme, kyste hydatique), la tuberculose, la syphilis, la fièvre typhoïde, la fièvre de Malte, la monorucléose infectieuse peuvent prêter à confusion, surtout si nous sommes en présence d'une première poussée fébrile.

LES DONNEES ANATOMO PATHOLOGIQUES

La plupart des cas publiés comportant une sanction chirurgicale : la splénectomie, les documents ne manquent pas, qui analysent ces bases anatomiques. En particulier VON HAAM et AWNY ont rapporté dans l'American Journal of Clinical Pathology, en 1948, l'étude de 184 rates d'hypersplénisme, dont 11 de neutropénie splénique et 10 de panhématocytopénie.

De tous ces travaux, bien que les lésions histologiques soient assez banales et sans spécificité, il se dégage un certain nombre de faits saillants et assez constants.

C'est avant tout l'hyperplasie réticulo endothéliale. La presque totalité des auteurs que nous avons consultés, notent une hypertrophie, une hyperplasie des cellules réticulaires des sinus, qui sont dilatés, et des cordons de BILLROTH, et, assez souvent, une accumulation de cellules réticulo-histiocytaires, donnant des aspects de pseudo follicules.

C'est ensuite, avec une extrême fréquence, une hyperplasie de la pulpe blanche.

En dehors des publications de MALLARME et des Canadiens principalement, les autres font état d'une prolifération et d'une augmentation des follicules de MALPIGHI. Leurs auteurs insistent, ici encore, sur l'intervention, dans ce processus, de la prolifération des cellules réticulaires des centres clairs et de la zone périfolliculaire. Ce dernier point est, pour LEFFLER, "un caractère histologique, de spécificité modérément bonne, auquel on peut se fier", d'après une statistique portant sur 83 rates d'hypersplénisme et 224 rates de contrôle.

Moins importantes sont : -la réticulo-fibrose, qui est à peine dessinée, sauf pour les rates préalablement irradiées ;

-la réaction myeloïde, qui, bien que constatée dans de nombreuses observations, n'est que parcellaire et un fait banal au cours des agranulocytoses chroniques.

On trouve, enfin, une infiltration cellulaire des "mailles du filet de la pulpe rouge" avec macrophagie des granulocytes, sous forme de fragments nucléaires dans le cytoplasme des cellules phagocytaires, constante pour WISEMAN et DOAN, mise en doute ou non constatée par la majorité des auteurs qui ont étudié ensuite ces neutropénies. "Puisque c'est là que le contact est le plus intime entre ces cellules et les cellules réticulaires", VON HAAM et AMNY accordent, sans pouvoir préciser, une grande importance à cette infiltration.

En somme, ce que disent MALLARME et DEBRAY pour l'hypersplénisme en général : "quand il existe cliniquement, il s'accompagne d'une prolifération de l'architecture réticulaire de la rate", est valable pour les splénopathies neutropéniques, mais, en l'état actuel des connaissances la remarque de DAMESHEK : "Hypersplenism a functional, not a histopathologic disturbance", garde de la valeur.

LES DONNEES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

Trois mécanismes peuvent être invoqués, actuellement, pour expliquer les splénomégalies neutropéniques, en l'absence d'une connaissance exacte du "splénisme", c'est à dire des fonctions normales de la rate, qui, seule, comme le dit DAMESHEK, nous permettra de résoudre ce difficile problème.

Dans l'ordre d'ancienneté et de mise en évidence, nous trouvons :

- la théorie de séquestration et de destruction cellulaire.
- la théorie de l'inhibition médullaire d'origine splénique.
- la théorie d'immunisation par présence d'auto-anticorps agglutinants, ou théorie d'agression humorale intravasculaire.

A - LA THEORIE DE SEQUESTRATION ET DE DESTRUCTION CELLULAIRE

A été soutenue, surtout, par WISEMAN et DOAN, qui fondent leur opinion sur l'examen des frottis de rate de splénomégalies neutropéniques après splénectomie, qui laisseraient voir des phénomènes de phagocytose avec rôle important des "clasmatocytes". A cette dernière, s'ajouteraient des facteurs biochimiques, par modifications électrolytiques et présence de lysolécithines, ainsi que des facteurs mécaniques, en relation avec la concentration cellulaire et, surtout, le type de circulation propre à la rate, auquel MIESCHER et DOAN accordent, dans un tout récent symposium, une grande importance.

Les tenants de cette théorie s'appuient, en outre, sur la notion de la remise en liberté, par l'épreuve de la spléno-contraction, de granulocytes séquestrés et celle d'une moelle très hyperplasique, par conséquent réactionnelle, pour eux, vis à vis de la destruction excessive de granulocytes par la rate.

AUGER, JOBIN et LAROCHELLE trouvent dans leur observation, un accroissement du nombre et de l'activité phagocytaire des macrophages spléniques. Ils expriment l'opinion que cette "hyperplasie macrophagique" peut ne constituer qu'une réponse "à quelque altération encore indéterminée des granulocytes". MUETHER et MOORE parlent

de "quelque erreur dans le développement des granulocytes" avec, comme résultat, leur "exclusion sélective par la rate".

VON HAAM et AWNY, dans leur importante étude, constatent que beaucoup d'éléments réticulo-endothéliaux "montrent, avec évidence, la phagocytose de granulocytes, reconnaissable à la présence de fragments de noyaux dans le cytoplasme de ces cellules". Ils s'empressent, d'ailleurs, de compléter leur point de vue par une restriction marquante, puisque, s'appuyant sur le rôle capital que peuvent avoir de petites rates surnuméraires, "il semble prouvé", reconnaissent-ils, "que le processus de destruction sanguine, dans une rate hyperplasique, ne peut pas s'expliquer uniquement par un processus de phagocytose", et ils évoquent un facteur humoral, ce qui nous amène à la deuxième théorie.

B - LA THEORIE DE L'INHIBITION MEDULLAIRE D'ORIGINE SPLENIQUE

Elle a été défendue, essentiellement, par ABRAMI et FRUMUSAN, puis par DAMESHEK. Ils admettent que la rate exerce, sur chacune des lignées cellulaires de la moelle, une double action :

- contrôle de la maturation,
- contrôle du passage, dans le sang circulant, des éléments mûrs, c'est à dire contrôle de "l'hémocytodiérèse" ou, encore, de la "cytodiabase".

C'est ainsi que l'on a parlé de :

- myélopénie fonctionnelle ou "bloc de maturation" de PUSIC,
- rôle antidiabatique ou "bloc d'émission" de PUSIC.

Les partisans de cette théorie s'appuient sur :

- "la carence habituelle de la cytophagie splénique" et l'insuffisance d'atteinte lytique des granulocytes ;
- l'aspect médullaire normal ou hyperplasique, ("Dans la décompensation hématologique, c'est la moelle qui essaye

de compenser le déficit sanguin". SCHATKEN) avec, dans ce dernier cas, défaut de granulocytes à totale maturation et maturation freinée ou bloquée à un stade plus ou moins précoce ;

- les frottis spléniques, qui montrent la métaplasie des cordons de BILLROTH, réaction normale de toute rate lorsque se produit un déficit en éléments granuleux, et, en résultant, abondance des polynucléaires jeunes ;
- l'irruption, souvent rapide, des polynucléaires dans le sang après splénectomie, qui plaiderait plus en faveur de cette théorie que de la théorie lytique ;
- l'anémie exceptionnellement hémolytique.

Si maintenant, nous cherchons à découvrir quelle est la nature exacte du contrôle splénique sur la moelle, nous nous trouvons devant des hypothèses multiples, plus ou moins opposées, et dont aucune n'a pu, jusqu'à cette heure, trouver une preuve indubitable.

FRANK, dès 1916, parle d'hormone et plus spécialement, dans le cadre qui nous intéresse, de "leucosplénine" produite par les éléments réticulo-endothéliaux et qui aurait une action de contrôle sur la moelle. Il en résulterait, en cas de production exagérée, des désordres sanguins.

Les travaux de BOCK et FRENZEL (1935), complétés par ceux de JOMBRES (1939), concluent à l'existence de "substances spléniques actives" dont l'action de régulation sur la mise en circulation des cellules sanguines par la moelle osseuse est normalement diminuée par passage dans le foie et qui serait en trop grande concentration, au niveau de la moelle, dans les cas expérimentaux présentés par les auteurs.

LAUDA (1937) suggère l'influence d'un mécanisme à la fois hormonal et neuro végétatif.

REISSMANN (1938) cite :

- les cas de greffes de rate qui auraient provoqué anémie et leucopénie chez l'animal ;
- l'inoculation, au cobaye splénectomisé, de cultures de microbes qui amèneraient des réactions de leucocytose et de granulocytose "excessive", comme si la rate n'était plus là pour freiner et modérer le processus de défense.

ENGELBRETH-HOLM (1938) insiste sur le fait qu'en pathologie ce n'est pas tant la production mais "l'émission et la maturation" des cellules, au niveau de la moelle, qui se trouvent inhibées. Il fait ressortir, de même que VAN BUCHEM (1938), l'hyperplasie du réticulum de la rate.

SCHOUSBOE (1940) pense qu'il est justifié d'envisager que "la prolifération des éléments réticulo-endothéliaux dans la rate, commune à tous les cas, est la cause des découvertes caractéristiques dans le sang et la moelle".

LOEPER, BACH et NOGRETTE (1947) suspectent l'action de "substances de nature inconnue et dont l'existence est simplement entrevue, qui se comportent un peu comme des hormones ..., agissent par action sur le système réticulo-endothélial et méritent le nom, donné par GODARD, d'hormones réticulo-endothéliales". Pour eux, "l'hypersplénie semble réaliser un appareil formateur du tissu réticulo-endothélial".

Nous retrouvons une idée de cet ordre chez KISSMEYER - NIELSEN, au Congrès de Cambridge en 1950, où il dit, dans les conclusions sur ses travaux expérimentaux, que "ce sont probablement les altérations histologiques, non seulement de la rate mais du système réticulo-endothélial tout entier, qui ont une importance capitale sur les modifications hématologiques, quelque puisse être la pathogénie". D'où :

- le rôle "central" joué par la rate, vu son abondance en tissu réticulo-endothélial, et
- la possibilité de modifications hématologiques du même ordre, chez les animaux splénectomisés.

Encore à ce Congrès, JOHANSEN émet l'hypothèse d'une inhibition splénique sur la moelle due, dans certaines circonstances cliniques, à une résorption pathologiquement accrue, au niveau de la rate (résorption, qu'il présume être sous la dépendance des "éléments réticulaires") d'une ou plusieurs substances qui sont, normalement, présentes dans le sang et qui "favorisent la maturation dans la moelle".

FERRATA et FIESCHI s'étaient d'ailleurs attachés, en 1941, à délimiter un "syndrome de bloc ou de frein médullaire qui intéresse seule la maturation des éléments cellulaires, mais n'intéresse pas l'activité reproductrice".

En 1953, MORETTI, CASTETS et KERMAREC, à la suite d'expériences effectuées chez le lapin, reviennent sur l'hyperplasie réticulo-endothéliale et croient à des substances freinatrices, ou "pausomes", d'origine splénique et conjonctive, dont l'action ne pourrait s'exercer que par voie humorale.

De cet ensemble de recherches de tous ordres, rien d'absolument prouvé jusqu'à présent. Ni les leuco-splénines de FRANK, ni les splénines A et B de UNGAR n'ont été confirmées.

Il n'en demeure pas moins que beaucoup d'hématologistes restent en faveur de la théorie hormonale, mais, comme PALMER, "sans pouvoir apporter aucune lumière sur l'origine, l'action ou le mécanisme de cette hormone". De même, DAMESHEK a récemment atténué, d'une façon sensible, ses affirmations antérieures, en déclarant qu'il n'existe aucun élément qui permette de parler avec certitude d'existence d'hormones spléniques.

C - LA THEORIE D'AGRESSION HUMORALE INTRAVASCULAIRE

Au XXIXe Congrès français de Médecine, en 1950, MALLARME et DEBRAY pouvaient dire que "la théorie de la spléno-destruction s'est aujourd'hui singulièrement élargie et enrichie de la connaissance de facteurs humoraux, intra et extra spléniques, mais dont la rate est la source majeure, et s'attaquant directement aux éléments cellulaires de la cytopénie".

C'est ainsi que SCHEFF et AWNY citent la "lysolécithine", hémolytique vis à vis des globules rouges aussi bien que des autres éléments figurés du sang et dont le taux est nettement augmenté dans les rates hyperfonctionnelles.

LAUDA, nous l'avons vu, pense que la rate peut avoir un retentissement sanguin par l'intermédiaire du système nerveux végétatif.

LEGUAY, dans sa thèse, dit aussi : "Peut-être faudra-t-il, dans ce couple rate-moelle, faire intervenir le diencéphale dont on connait le rôle sur l'équilibre érythrocytaire et leucocytaire".

Nous avons parlé de la théorie d'HEILMEYER défendant les influences non spécifiques de la rate (que peuvent donc assurer d'autres tissus) sur la régulation du nombre des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes. Il appuie sur le fait que "le succès de la splénectomie peut fort bien s'expliquer par la suppression du principal foyer producteur d'anticorps".

JORDAN, au cours d'études sur le complément, apporte une certaine lumière sur les relations entre la rate et la moelle.

Chez l'homme normal, le titre du complément est "habituellement à peu près égal dans le sang et la moelle".

Au point de vue clinique, dans de nombreux cas d'hypersplénisme ou de splénomégalie, au point de vue expérimental, dans le cas d'injections d'extraits de rate mais aussi de foie, ou encore chez le chien avec shunt veines splénique et rénale - donc avec sang veineux ne passant pas dans le foie-, on trouverait une baisse du taux de complément dans la moelle. Ce taux retourne à la normale après splénectomie.

JORDAN attribue ce phénomène à la présence de substances anti-complémentaires dans la moelle.

Le même auteur avait déjà trouvé cette propriété dans un cas de thrombose de la veine splénique, accompagnée de leucopénie et de thrombopénie.

MOESCHLIN (1954) admet que certaines granulocytopénies "doivent être rangées parmi les immunoleucopénies en parallèle avec d'autres immunocytopénies, telles que

les anémies hémolytiques acquises, à mécanisme également immunologique et certaines thrombocytopénies par agglutination".

Pour DAUSSET (1956), "il ne parait pas douteux que les auto-anticorps leucocytaires puissent apparaître". Dans une tentative de classification, il considère, à côté des anticorps anti leucocytaires dits "allergiques" ou "anaphylactiques" et des iso-anticorps anti leucocytaires apparaissant à la suite de transfusions, "les auto-anticorps anti leucocytaires, responsables de certaines leucopénies ou agranulocytoses idiopathiques ou symptomatiques".

LES DONNEES THERAPEUTIQUES

Jusqu'à présent et avec les thérapeutiques que nous possédons, les splénopathies neutropéniques n'ont vraiment répondu qu'aux seuls traitements spléniques.

En effet, si les traitements antibiotiques viennent lutter contre l'infection surajoutée, s'il ne faut pas rejeter les médications adjuvantes comme les transfusions, extraits hépatiques, vitamines C, P, B12, seules la radiothérapie splénique et, surtout, la splénectomie sont à retenir, associées, suivant des méthodes diverses, à la cortisonothérapie.

A - LA CORTISONOTHERAPIE

Elle se trouve indiquée "chaque fois que la splénectomie est contre indiquée" pour MALLARME et DEBRAY. Pour eux : "Là comme ailleurs, elle n'a qu'un rôle privisoire et doit être complétée par d'autres traitements. Mais elle a le grand avantage de permettre d'attendre et parfois de reculer la splénectomie qui ne s'impose pas d'urgence".

B - LA RADIOTHERAPIE

Elle a pu donner de bons, voire d'excellents résultats, en particulier dans les observations de PIERI et BENOIT, ainsi que celle de HEPP, MALLARME et BENOIT.

Dans ces cas :

- la rate diminue progressivement de volume,
- la remontée des polynucléaires s'effectue, souvent en proportion de la diminution du volume splénique et, parfois même, bien après que les irradiations aient cessé, pour s'établir à un taux voisin de la normale ;
- l'amélioration de l'état général est nette.

Certains proposent de tenter la radiothérapie avant la splénectomie. La majorité semble, plutôt, la préconiser lorsque la rate est particulièrement volumineuse ou que, pour une raison ou une autre, on hésite à proposer d'emblée la cure chirurgicale.

De toute façon, on emploie des doses modestes, en série de trois semaines environ et "sous réserve d'un contrôle hématologique strict au lendemain de chaque séance". (PIERI, BATARD).

C - LA SPLENECTOMIE

Considérée comme "l'un des supports principaux de la théorie de l'hypersplénisme" (ALEXANDRIDES), elle reste, actuellement, pour tous, avec de légères variantes d'indication, le traitement de choix des splénopathies neutropéniques.

La masse des auteurs ne citent que des succès, avec des reculs trop courts, nous semble-t-il, le plus souvent.

Nous allons revenir sur la valeur et, surtout, sur les suites éloignées de cette intervention dans un chapitre particulier.

LES SUITES ELOIGNEES DE LA SPLENECTOMIE

Ceux qui, comme GATHE, considèrent que la "splénectomie reste, malgré une efficacité certaine, une opération d'urgence " sont l'exception.

Presque tous les auteurs qui se sont occupés de la question, y voient une "indication expresse", "une indication formelle", "une opération nécessaire et suffisante", et, quant à son action, les enthousiastes pensent qu'elle est "décisive" (MURATORE), parlent "d'effets remarquables" (LEGUAY), "d'excellents résultats" (ZOLLINGER), "de retour du sang à la normale et du malade à la santé" (R.B. SCOTT).

Certains y mettent, déjà, une condition, comme BATARD lorsqu'il écrit dans sa thèse inspirée par PIERI : "La splénectomie paraît être ici le traitement majeur, à condition d'être précoce et pratiquée sur un sujet en état généralement bon, pouvant encore résister plus ou moins bien aux infections".

PIERI, GRETHER et LUCCIONI lorsqu'ils disent "que la splénectomie soit le traitement officiel reconnu actuellement, avec sa part de réussite et ses insuccès, il faut l'admettre", ne semblent vouloir faire qu'une constatation de fait.

CHEVALLIER a des conclusions plus réservées encore lorsque, parlant de "l'imperfection foncière des guérisons apparamment parfaites" au sujet de cet aspect des "faits capitaux de la pathologie splénique", il écrit, en 1954, : "La permanence de la cause déterminante est encore attestée par la persistance de stigmates biologiques, habituellement plus nets que dans les syndromes héréditaires ; beaucoup moins exclue que dans ceux-ci, est, statistiquement, la probabilité d'accidents ou d'incidents ultérieurs".

Notons enfin que, des rapports de SMITH et de DOAN sur "Spleen and Hypersplenism" au "Sixth Congress of the International Society of Hematology" (Boston, août 1956), se dégagent deux opinions opposées. "Les accidents de la splénectomie comportent des complications

infectieuses graves dont la fréquence appréciée par C.H. SMITH (Etats-Unis) serait de 28 %. C.A. DOAN et collaborateurs (Etats-Unis) n'ont pas acquis une expérience analogue et restent, après vingt-cinq ans, très favorables à cette intervention dans certaines cytopénies".

Aussi, nous considèrerons comme dictée par la sagesse l'opinion de J. BERNARD, lorsque, parlant de la splénectomie dans l'hypersplénisme, il pense que "les résultats sont bons (le nombre petit de cas opérés ne permet pas de conclusions formelles) pour les neutropénies et pancytopénies".

Pour notre part, nous allons exposer nos points de vue sur les suites éloignées de la splénectomie, tels qu'ils nous ont apparu pouvoir se dégager des 49 cas de splénopathie neutropénique dont nous avons pu prendre connaissance à l'occasion de ce travail.

Nous insistons, tout de suite, sur le caractère restrictif que nous sommes obligés de donner à l'adjectif "éloigné". En effet, les reculs nous paraissent, pour la majorité des 49 cas - que nous réunissons plus loin dans un tableau récapitulatif, - nettement insuffisants.

C'est ainsi qu'en dehors de 5 cas sans précision ou n'ayant pas relevés de la splénectomie, nous trouvons des reculs :

- de moins de 6 mois, dans 12 observations ;
- de 6 mois à 1 an, dans 7 observations ;
- de 1 an à 2 ans, dans 15 observations ;
- de 2 ans à 3 ans, dans 7 observations ;
- de 3 ans à 4 ans, dans 3 observations.

Si nous tenons compte du fait, par exemple, que la complication hépatique, chez la malade dont nous rapportons l'histoire plus loin, a commencé deux ans et demi après la splénectomie, nous voyons que, sur les 49 cas, le nombre des reculs supérieurs à ce laps de temps se réduit à 8.

A - ACTION DE LA SPLENECTOMIE SUR L'ETAT GENERAL

Elle paraît bonne pour l'ensemble des cas splénectomisés. L'asthénie diminue en même temps que les poussées avec fièvre et infection disparaissent. Nous avons souvent trouvé la notion d'une reprise de poids importante (10 kilos dans un cas de MALLARME et HEPP, 22 kilos dans notre observation inédite).

Donc, au total, un bilan positif, même dans les cas qui ne sont pas les meilleurs.

B - ACTION DE LA SPLENECTOMIE SUR LA FORMULE SANGUINE

Fait intéressant à noter d'emblée : même dans les cas où les suites opératoires furent mauvaises, nous avons constaté, qu'entre l'intervention et la mort, le taux des granulocytes avait subi une ascension plus ou moins sensible, avec un médullogramme modifié en conséquence.

Mais l'action sur la formule sanguine nous a paru encore plus démonstrative dans les suites éloignées.

La remontée des globules blancs en général et des polynucléaires en particulier, qu'elle se soit effectuée dans les heures qui ont suivi la splénectomie ou bien qu'elle ait été plus lente et progressive, est presque toujours des plus nettes. Presque toujours, puisque les exceptions, comme celles de HATTERSLEY, SCOTT, ARMSTRONG, existent.

Nous avons trouvé, parfois, la relation d'une véritable "crise leucocytaire" (variant de 20.000 à 40.000 globules blancs), d'ailleurs transitoire. Dans un grand nombre de cas, dont le nôtre, il persiste, dans les suites éloignées, une hypogranulopénie.

Cependant, nous relèverons un fait mis en exergue par WISEMAN et DOAN. On assiste, au cours d'infections bien ultérieures à la splénectomie, à une réponse physiologique des granulocytes.

Donc, pour le chapitre hématologie, valeur de la splénectomie, qui aura probablement, comme le dit Y. CARCASSONNE, "d'autant plus de chances d'être suivie de succès qu'au moment de l'opération la moelle osseuse sera plus riche en éléments prêts à se répandre dans le sang circulant".

Cette condition est tout aussi essentielle pour HAYHOE et WHITBY qui rapportent, en 1955, II succès sur II splénectomies chez des malades "avec splénomégalie et moelle active", auxquels ils opposent 8 échecs sur 8 splénectomies chez des malades "sans splénomégalie appréciable et avec moelle hypoplasique".

C - Nous envisagerons, maintenant,

LES SUITES ELOIGNEES DE LA SPLENECTOMIE

D'UN POINT DE VUE PLUS GENERAL,

en nous référant, plus spécialement, à quatre études de ces dernières années.

LAHEY et NORCROSS, en 1948, après avoir dit le caractère essentiel d'une "sélection soigneuse des cas", rapportent 7 observations de panhématocytopénie avec 5 bons résultats et 2 satisfaisants.

ZOLLINGER, MARTIN et WILLIAMS, en 1952, insistent avant tout :

- sur l'absolue nécessité d'un diagnostic correct,
- sur l'importance des antibiotiques pour contrôler les infections,
- sur l'intérêt d'opérer à un moment où le taux des granulocytes est relativement élevé.

Ils ont obtenu 91 % de bons résultats hématologiques post opératoires dans l'hypersplénisme primitif, alors que le pourcentage tombe à 64 % dans l'hypersplénisme secondaire.

Pour eux, dans l'hypersplénisme primitif, les complications post opératoires atteignent 6,6 % et la mortalité 1,1 % alors que, dans l'hypersplénisme secondaire, ces pourcentages atteignent 21 % et 13 %.

Ils ne citent, malheureusement, que des complications précoces : pneumonies, atélectasies, embolies pulmonaires et infarctus du myocarde.

DAMESHEK et WELCH, dans leur ouvrage "Hypersplenism and Surgery of the spleen" (1953), réunissent 8 neutropénies et 20 pancytopénies, au total 28 cas dont 26 splénectomisés avec :

- dans 21 cas, soit 81 % : guérison ;
- dans 1 cas, soit 4 % : "effet partiel" ;
- dans 4 cas, soit 15 % : mauvais résultat, dont 2 morts dans les deux mois.

Ils citent comme causes de mortalité ou morbidité pouvant jouer dans les neutropénies :

- parmi les complications mineures : hématomes, infections à minima, atélectasies, épanchements pleuraux, abcès subdiaphragmatiques,
- parmi les complications majeures : hémorragies cérébrales, hémorragies in situ, thromboses mésentériques.

Pour eux, alors que sans splénectomie on assiste à une "marche lentement descendante", avec splénectomie on obtient 81 % de bons résultats, à la condition essentielle d'un diagnostic correct.

COLLER, en 1955, rapporte une statistique de 235 splénectomies effectuées pour hypersplénisme à l'University of Michigan Hospital.

Sur ce nombre il y avait 135 hypersplénismes primitifs, mais seulement :

- 1 cas de neutropénie splénique primitive, qui donne un bon résultat,
- 2 cas de pancytopénie avec un bon résultat et une mort par nécrose aigue du foie dans la période immédiatement post-opératoire,
- 12 cas de syndrome de FELTY, avec 10 bons résultats et 2 morts, un par lymphosarcome et un par septicémie.

Aussi, COLLER pense que le traitement chirurgical est "des plus clairement indiqué" dans cette variété d'hypersplénisme primitif que représentent les splénopathies neutropéniques.

Toujours en 1955, pour LOWDON, "approximativement 80 % des cas vrais d'hypersplénisme" sont redressés par la splénectomie, tandis que COLE publie une statistique de 137 splénectomies, dont 4 effectuées avec succès pour neutropénie primitive ou pancytopénie.

En résumé, d'après ce que nous venons de voir, DEBRAY a raison d'écrire en décembre 1955 que "lorsqu'un malade souffre de façon durable d'une déficit sanguin intéressant une ou plusieurs des lignées cellulaires, cependant que la moelle reste active dans les séries correspondantes ... l'indication de la splénectomie, actuellement bien réglée au point de vue chirurgical, nécessite des examens cliniques, hématologiques, et biologiques aussi complets que possible ; en effet son succès est en grande partie fonction de sa justification".

Mais, même justifiée, ZOLLINGER cite 91 % de bons résultats, DAMESHEK et WELCH 81 %, LOWDON 80 %, ce qui laisse 10 à 20 %, représentés par des rechutes ou échecs consécutifs à la splénectomie.

CAUSES DES RECHUTES ET ECHECS CONSECUTIFS A LA SPLENECTOMIE

L'ensemble des documents que nous avons consultés pour cette thèse nous amènent à les classer en :

- Débilité constitutionnelle des granulocytes.
- Existence de rates accessoires.
- Splénose "d'implantation".
- Rôle du système réticulo-endothélial dans son ensemble.

La non suppression de rates accessoires représenterait, pour WINTROBE, le tiers des échecs de la splénectomie. Aussi, c'est, d'abord, à cette éventualité qu'il faut penser lorsque l'amélioration n'est pas nette ou que l'affection repart après quelques mois ou années.

On sera, alors, dans l'obligation d'effectuer la recherche, extrêmement soigneuse, d'une ou des rates accessoires, en particulier dans la région du pédicule et près de la queue du pancréas.

En principe, les résultats cliniques et hématologiques doivent être aussi probants qu'après splénectomie sans incident. Sinon il faut envisager l'une des deux possibilités suivantes.

La "splénose d'implantation", conséquence d'une rupture de la rate en cours d'intervention, (ce qui aboutit à la croissance de tissu splénique dans diverses régions de l'abdomen), est une complication rarement rencontrée.

Par contre, une "réticulo-endothéliose généralisée" sera beaucoup plus probable.

LOUROS et SCHEYER, en 1925, SCHMECHEL et LEHFELDT, en 1927, insistaient déjà sur le parallélisme constant qui existe entre la formule sanguine et l'état fonctionnel du système réticulo-endothélial.

En effet, que le résultat soit de nouveaux centres de destruction des cellules sanguines ou bien de production hormonale, la splénectomie "ne réussira pas à amener l'amélioration clinique et le rétablissement de l'équilibre hémopoiétique normal, si survient une hyperplasie généralisée des cellules réticulo-endothéliales, touchant les cellules hépatiques de KUPFFER, les clasmatocytes des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse, ainsi que les tissus conjonctifs en général". (EVANS et DOAN).

Des travaux de KERMAREC (1951) et de LE GALL (1953) sur l'hypersplénisme expérimental, il ressort que "le mésenchyme splénique n'est pas le seul à intervenir dans la régulation médullaire", que "le reste du conjonctif peu différencié semble partager avec la rate "une fonction freinatrice et jouer un grand rôle dans les rechutes.

Y. CARCASSONNE, dans sa thèse, appuie sur cette cause d'échecs de la splénectomie, lorsqu'il écrit, dans le chapitre ayant trait aux pancytopénies et au problème de l'hypersplénisme : "Quelle que soit l'opinion adoptée, la part du système réticulo-histiocytaire dans les rechutes nous semble prépondérante" ; et plus loin "les récidives constatées au cours de ces syndromes peuvent être rapportées à une inhibition médullaire par un autre organe du système réticulo-histiocytaire, le foie par exemple".

En conclusion, c'est avec raison que VANNOTTI pouvait dire très récemment, qu'il est "de toute importance qu'à côté de l'étude de la fonction générale du système réticulo-endothélial, on approfondisse le problème des modifications réactives du système réticulo-endothélial dans les différents organes selon leur fonction et leurs modifications pathologiques".

DOAN ne va-t-il pas jusqu'à émettre, cette année même, l'hypothèse que "l'hypersplénisme primitif, lorsqu'il n'est associé à aucun autre processus pathologique décelable, reflèterait une hyperinstabilité héréditaire de l'équilibre du système réticulo-endothélial qui pourrait être bouleversé d'une façon aisée, soit spontanément, soit par des infections bénignes, un traumatisme mineur ou une grossesse".

Nous reviendrons plus loin, longuement, sur le rôle primordial que paraît jouer pour nous le système réticulo-histiocytaire dans ces syndromes d'hypersplénisme dits primitifs en général, et dans les splénopathies neutropéniques plus particulièrement.

LE FOIE DANS LES SPLENOPATHIES NEUTROPENIQUES

Dans sa thèse LEGUAY écrit au sujet du retentissement hépatique de l'hypersplénisme : "C'est un terrain sur lequel nous nous aventurerons prudemment".

Le caractère limité de notre travail aux splénopathies neutropéniques, le petit nombre d'études qui ont été publiées sur leurs formes hépatiques, les rares cas cliniques rapportés à ce jour, promettaient de nous rendre la tâche assez ingrate.

Nous avons, cependant, été incité à étudier ce chapitre des splénopathies neutropéniques justement par son caractère nouveau, mais aussi par les intéressantes réflexions d'ordre divers qu'il nous permet d'évoquer dans la conjoncture hématologique actuelle et, surtout, par les faits cliniques que nous sommes en mesure d'apporter avec l'observation inédite que nous avons pu recueillir et suivre dans le Service de notre Maître, Monsieur le Professeur POINSO.

Si certains auteurs ne font aucune allusion à l'état du foie, il ressort de l'analyse de la majorité des cas, et c'est d'ailleurs une notion classique, que dans les splénopathies neutropéniques le foie est normal.

Or d'après 49 observations que nous avons colligé pour ce travail et que nous résumons plus loin dans un tableau récapitulatif, il s'avère que le foie n'est pas mentionné à 9 reprises, qu'il est cliniquement ou biologiquement normal 23 fois, mais qu'il est tout de même atteint cliniquement ou biologiquement (de la simple hépatomégalie à la cirrhose) 17 fois.

Sur ces 17 fois, nous avons pu prendre connaissance de 4 examens anatomo-pathologiques qui traduisent :

- une cirrhose très avancée,
- une hépatite chronique avec stéatose,
- un aspect légèrement cirrhotique avec stéatose marquée,
- un parenchyme hépatique modifié avec "images de stéatose parcellaire limitée" et "d'hyperplasie kupfférienne diffuse assez prononcée".

Les altérations et les modifications du foie ont subi une amélioration plutôt parallèle à celle de l'état général et hématologique des malades, sauf dans le cas d'ABRAMI et FRUMUSAN et dans celui de l'observation qui va suivre.

OBSERVATION INEDITE

Madame B ... Baptistine, âgée de 53 ans, entre dans le Service de Monsieur le Professeur POINSO, le 6 octobre 1953, envoyée par son médecin traitant, le Docteur SAVE, pour pneumopathie de la base droite.

Durant l'été, la malade avait maigri de dix kilos. Depuis un mois environ, elle était asthénique et avait des sueurs nocturnes. Quinze jours avant son hospitalisation, elle accuse un petit frisson, fièvre à 38°, une toux quinteuse intense, une expectoration avec crachats hémoptoïques et un point de côté à la base droite.

Par ailleurs cette femme déclare n'avoir aucun trouble si ce n'est une légère dyspepsie bien antérieure à sa maladie.

Dans ses antécédents personnels, très peu de choses sauf une pneumopathie aigue à l'âge de vingt ans qui n'a laissé aucune suite notable. Elle a été ménauposée à cinquante ans et, depuis cette époque, se plaint de douleurs rhumatismales des doigts et des pieds.

Elle fume dix cigarettes par jour et n'est pas éthylique.

Elle a une fille de vingt quatre ans en bonne santé.

Son mari est mort accidentellement.

Son père et sa mère sont morts âgés.

A l'examen :

- La malade se présente moyennement amaigrie avec pâleur de la peau, et des conjonctives.
- L'état général est assez bien conservé malgré la fièvre.
- A droite il existe une submatité de la base des poumons avec passage des vibrations, sans abolition du murmure vésiculaire et un souffle tubo-pleural, localisé au niveau de la pointe de l'omoplate, entouré de rales bulleux.

Une ponction s'avère blanche.

- L'examen du coeur est normal.
- L'abdomen est météorisé et non douloureux.
  Le foie déborde les fausses côtes de un travers de doigt. La rate est percutable, nettement palpable, lisse et de consistance ferme. On ne sent pas le bord antérieur crénelé. Pas de douleur à la palpation. Son grand axe est en direction oblique.
  Diamètre longitudinal : 19 cms.
  Diamètre transversal : 15 cms.
- Pas d'adénopathie superficielle.
- Système nerveux normal.

Les examens paracliniques que l'on pratique comprennent :

- Des clichés thoraciques standards qui montrent :
  De face : une opacité nuageuse, semée de nombreuses petites images ulcérées au niveau de D.7 - D.9
  De profil : Ces images pathologiques sont situées dans le sommet de FULLER.
- Des tomographies (15 octobre 1953) qui mettent en évidence les dimensions très importantes et le caractère anfractueux de la cavité de l'abcès qui se voit sur les coupes de six à onze centimètres.
- Une bronchographie (20 octobre 1953) faite électivement dans la bronche de Nelson montre une énorme cavité du sommet de Fuller de quatre centimètres de diamètre, entièrement remplie par la substance de contraste.
- Une bronchoscopie (23 octobre 1953) permet de voir une lobaire moyenne, normale, et au niveau du lobe inférieur une bronche de Nelson très supurante. Pas d'image de bourgeonnements ni de raideurs bronchiques.
- Des hémogrammes (8, 14, 22, et 28 octobre 1953) qui laissent apparaître une anémie et surtout une leucopénie très importante. Cette dernière se maintiendra pendant les mois de Novembre et Décembre (cf. Tableau des analyses hématologiques) malgré les transfusions qui n'amènent qu'une augmentation des globules rouges jusqu'à 3.900.000.
  De même différentes médications dont : Vitamines B.12, Nucléotides, thymonucléate de soude, restent sans effet.

- Deux myélogrammes (10 octobre et 9 novembre 1953) qui confirment l'absence d'hémopathie maligne.

De toutes façons, au point de vue clinique, après dix instillations endobronchiques dirigées et 2.000.000 d'unités de Bi-pénicilline par jour, fin novembre la malade ne crache pratiquement plus, le nettoyage radiologique est très avancé et la cavité du Fuller n'est plus injectée par un nouveau lipiodol.

Progressivement, l'état général se relève et la grosse rate isolée, parfaitement lisse et indolore, demeure le seul symptôme résiduel. Elle oscillera durant ces trois mois entre dix et dix huit centimètres dans son diamètre longitudinal.

Le 16 décembre 1953, une épreuve à l'adrénaline montre que la rate n'est pas contractile. Le nombre des globules rouges diminue dix et vingt cinq minutes après alors que la leucocytose passe de : 1500 à 3400 et le pourcentage des neutrophiles de 9 à 16 (cf. Tableau).

Le diagnostic de splénopathie neutropéniante est porté.

On décide de pratiquer une splénectomie qui est effectuée le 18 janvier 1954 dans le service du Professeur FIOLLE par le Docteur LUCCIONI.

Protocole opératoire

Incision sous costale gauche.
On arrive facilement à extérioriser une rate cinq fois plus grosse que le volume normal.
Ligature en trois pédicules au gros catgut.
Artères et veines pincées. On pose sur celles-ci un fil supplémentaire.
Fermeture sur drain de caoutchouc.
Suture de la plaie.

Avec une réanimation normale, les suites opératoires sont faciles.

La malade revient dans le service le 24 Février 1954 en excellent état général et sans aucun symptôme pulmonaire.

Elle sort le 1er Mars 1954 avec un traitement de thymonucléate de soude, la leucopénie ayant considérablement diminuée à 4800 avec neutropénie variant autour de 40 %.

La malade n'est revue qu'un an plus tard, le 26 février 1955, se portant à merveille, ayant grossie de 22 kilos.

Cependant elle conserve une légère leucopénie à 4600 avec neutropénie très nette à 25 %, qui se retrouve toujours lors de l'examen suivant au mois d'août 1955.

Le 14 janvier 1956, la malade vient se montrer dans le service. On note un état général très satisfaisant et un foie normal.

En juin 1956, on convoque cette femme pour une visite de contrôle. Elle se sent très bien. Pas d'asthénie. Mais à l'examen on constate un gros foie très ferme, lisse, débordant de quatre doigts le rebord costal, mesurant sur la ligne mamelonnaire 19 cms et sur la ligne xyphoidienne : 15 cms.

Il existe une légère circulation collatérale.

Elle reste toujours granulopénique.

Le 19 janvier 1957, Madame B ... vient consulter pour douleurs de la base pulmonaire gauche apparue après un épisode grippal. L'état général est bon. Elle tousse et crache. Aucune sensation anormale du côté droit de l'abdomen. A bon appétit, digère bien. Pas de nausées ni de vomissements. Le foie est énorme, dur, indolent, non bosselé, plongeant dans l'hypochondre gauche. Il mesure sur la ligne axillaire : 7 cms.
sur la ligne mamelonnaire : 15 cms
sur la ligne xyphoïdienne : 13 cms.

La malade consent à entrer de nouveau dans le service, du 5 au 15 février 1957, pour explorer cette hépatomégalie.

Durant ce séjour seront effectués :

- Une péritonéoscopie (Docteur Sarles - 7.2.57) montrant :
  - "Un gros foie d'aspect sensiblement normal quant à la teinte et à la surface qui est lisse. Il est presque complètement recouvert par l'épiploon qui y adhère et par des adhérences charnues. La partie découverte est

très dure à la palpation, dureté ligneuse, crissant sous le péritonéoscope. Pas de nodules visibles".

- Une ponction biopsie du foie (Professeur H. Payan - II.2.57)
  - "Le prélèvement montre un parenchyme hépatique modifié.
    Il semble exister une accentuation assez discrète des tractus conjonctifs péri portaux au sein desquels existe une infiltration d'éléments mononucléés. On ne peut cependant pas parler de cirrhose à propos de tels aspects. Il existe, par ailleurs, un remaniement des travées de Remak caractérisé par des images de stéatose parcellaire limitée à quelques éléments et par des images d'hyperplasie kupfferienne diffuse assez prononcée".
- Une cholécystographie (II.2.57)
  - Vésicule biliaire bien colorée par le télépaque, de teinte homogène, non lithiasique s'évacuant bien après repas de Boyden. Les voies biliaires ne sont pas mises en évidence avec netteté.
- Une étude des protéines plasmatiques par électrophorèse
  - Albumine : 47
  - Globuline :

    α_1 3
    α_2 5
    β 15
    γ 30
- Un hémogramme (7.2.57)
  - Globules rouges 4.000.000
  - Globules blancs 2.800 { Poly-neutro : 17 ; Mono : 19 ; Lympho : 64 }
- Une bilirubinémie
  - Directe ... 4,3
  - Indirecte .. 3,7

  Totale 8
- Un taux de cholestérol (13.2.57)
  - Total ..... 2,10 gr
  - Estérifié .. 1,70 gr

  Rapport ..... $\frac{E}{T} = 0.81$

- Une protidémie (13.2.57)
  - Protides totaux ..... 64 grs
  - Globuline 30
  - Sérine 34

  Rapport $\frac{S}{G} = 1.14$
- Une recherche des leucoagglutinines (par la méthode de Dausset)
  "Présence probable de leucoagglutinines au 1/10º dans le sang de Mme B ..."
- Un myélogramme (9.2.57)
  "Moelle un peu pauvre. Erythroblastose, lymphocytose et plasmocytose médullaire". (cf. Tableau pour détails).
- Un taux de prothrombine :
  qui est à 115 %
- Des explorations fonctionnelles du foie (12.2.57)
  Mac Lagan à 17 unités Vernes
  Hanger +

Le 29 juin 1957, elle vient nous consulter.

Il y a un mois, la malade a présenté une bronchopneumopathie ayant nécessité la visite de son médecin.

Elle déclare avoir maigri de cinq kilos ces derniers temps.

Elle se sent asthénique, n'a pas de fièvre, présente une inappétance marquée malgré une digestion facile.

Les selles sont régulières, tous les deux jours, moulées, non décolorées.

La malade tousse et expectore des crachats blancs mousseux, non purulents. (Pas d'images suspectes lors d'une scopie et sur un cliché thoracique standard récents).

La diurèse est normale.

A l'examen nous retrouvons :

- une hépatomégalie très importante.
  A droite et au niveau de l'épigastre, le foie déborde de sept travers de doigt le rebord costal. Sur la ligne xyphoïdienne, à trois centimètres au-dessus de l'ombilic, il dessine une petite saillie.
  Dimensions :

sur la ligne mamelonnaire droite : 17 cms
sur la ligne xyphoïdienne : 11 cms
sur la ligne mamelonnaire gauche : 8 cms

La surface du foie est lisse avec une petite voussure au niveau de l'appendice xyphoïde. D'autre part, il n'y a ni ascite, ni oedème.

- Au point de vue pulmonaire on note :
En avant et dans la partie supérieure droite, de nombreux râles bronchiques.
En arrière, une matité de la base droite sur cinq travers de doigt, et du même côté, de nombreux râles bronchiques.

- En ce qui concerne le système nerveux on relève :
des reflexes rotuliens faibles
des reflexes achiléens présents
les pupilles sont myotiques mais réagissent à la lumière. Toutes les deux sont un peu irrégulières.

- La malade nous transmet un hémogramme du 3.6.57 ;
globules rouges 3.900.000
globules blancs 9.600
Polynucléaires Neutro 54
Eosino 4
Baso 2
Monocytes 11
Lymphocytes 29

RESULTATS DES EXAMENS PARACLINIQUES

(Séjour de 1953)

7.X.53 Azotémie : 0,25.
Glycémie : 0,88
Sédimentation ..... 1ère heure : 125
2ème heure : 130
Indice : 95

8.X.53 Crachats : BK négatifs.

10.X.53 Tubage gastrique : avant histamine : pH = 6,5
après histamine : pH = 5,5

12.X.53 Bilirubinémie : directe : 7
indirecte : 15,5

13.X.53 Résistance globulaire.
Hémolyse initiale se produit dans la solution de ClNa à 4,2 pour mille.
Hémolyse totale se produit dans la solution de ClNa à 2,8 pour mille.
Résistance globulaire augmentée.

14.X.53 Séro-diagnostic de WRIGHT : négatif.
Séro-diagnostic de WIDAL : négatif.

15.X.53 Protidémie
Protides totaux ..... 62,9 pour mille.
Albumines ..... 25,5 pour mille.
Globulines ..... 36,5 pour mille.

19.X.53 Crachats : BK négatifs.

22.X.53 Test de COOMBS : épreuve directe négative.

29.X.53 Ensemencement de crachats : culture négative.

7.XI.53 Taux de prothrombine : 103 %.

11.XI.53 Temps de coagulation : 11 minutes.
Caillot faiblement rétractile.
Temps de saignement : 8 minutes.
Signe du lacet : positif.

16.XI.53 Bilirubinémie : directe 0
indirecte 9,45
Sidérémie : 168 pour mille.

16.XII.53 Epreuve de spléno-contraction adrénalinique.

	Avant adrén	10 min. après	25 min. après	40 min. après
Diam. long	20 cms	19 cms	20 cms	20 cms
Gl. rouges	5.220.000	4.000.000	3.760.000	4.400.000
Gl. blancs	1.500	1.900	3.400	1.200
Pol. neutr	9	15	16	16
Pol. éosin	6	4	4	4
Pol. baso	0	1	0	0
Lympho	72	58	61	64
Monocytes	13	22	19	16

RESULTATS DES MEDULLOGRAMMES

ELEMENTS	Le 10/X/53	Le 9/XI/53	Le 9/II/57
Leucoblastes	1	0,5	
Promyélocytes	1	3,5	2
Myélocytes neutro.	53	31,5	20
Myélocytes éosino.	2	0,5	2
Métamyélocytes	11	19	7
Métamyélocytes éosino.		0,5	3
Polynucléaires neutro.	2	7	5
Polynucléaires éosino.	1	0,5	
Lymphocytes			13
Pronormoblastes		4,5	1
Normoblastes	24	26,5	30
Plasmocytes	5	1	15
Conclusions	Myélocytose assez importante et légère plasmocytose	Formule à peu près normale. Un certain nombre de pronormoblastes ont l'aspect de mégaloblastes.	Moelle un peu pauvre. Nombreux noyaux nus. Erythroblastose, lymphocytose, plasmocytose médullaires.

TABLEAU DES HEMOGRAMMES

Dates	Gl. rouges	Hb %	V.G.	Gl. blancs	Neutr.	Eos	Baso	Mono	Lymph	Plaquet
8/10/53	2.800.000	60 %	1,07	1.600	58	2		6	34	91.000
14/10/53	2.440.000			2.400	63	7		2	28	
22/10/53	2.280.000	50 %		2.000	68	3		9	20	
28/10/53	2.780.000	60 %		2.000	39	3		8	50	
7/11/53	3.240.000	70 %		2.800	28	9		9	54	
13/11/53	3.920.000	75 %		2.200	26	10		7	57	
1/12/53	3.980.000	80 %		1.600	31	8		6	55	
5/12/53	3.260.000	70 %		1.000	17	17		6	60	128.000
23/12/53	3.920.000	80 %		1.200	17	4	4	8	69	
5/1/54	3.800.000	75 %		1.800	21	5		6	68	152.000

SPLENECTOMIE le 18 / 1 / 54

Dates	Gl. rouges	Hb %	V.G.	Gl. blancs	Neutr.	Eos	Baso	Mono	Lymph	Plaquet
29/1/54	4.000.000			4.800	47	11		8	34	
16/2/54	4.180.000			4.800	37	6		7	50	
1/3/55	4.000.000			4.600	25	2	1	9	63	
1/8/55	4.560.000	90 %		7.000	20	2		9	69	
14/1/56	4.520.000			3.000	33	1		9	57	
13/6/56	4.120.000	100%	1,21	3.600	27	3		8	61	400.000
4/9/56	4.600.000	85%	0,9	8.800	17	1		9	73	
7/2/57	4.000.000			2.800	17			19	64	
3/6/57	3.900.000			9.600	54	4	2	11	29	

ABRAMI et FRUMUSAN, ROGERS et HALL, ABEL et collaborateurs, font état d'atteintes hépatiques nettement caractérisées, avec contrôle anatomo-pathologique dans leurs communications. C'est pourquoi, nous allons les analyser maintenant.

OBSERVATION

d'ABRAMI et FRUMUSAN

Il s'agit d'un homme de 54 ans qui, de 1923 à 1933, accuse une asthénie progressive avec pâleur, anémie, dyspnée légère et présente de temps à autre des épistaxis peu abondantes.

De mars 1933 à janvier 1934, les épistaxis se rapprochent, l'anémie croit et apparaissent des pétéchies puis une éruption très étendue, recouvrant de placards ecchymotiques tout le membre inférieur gauche.

On note une splénomégalie modérée.

Une formule sanguine donne, en octobre 1933 :

Globules rouges 2.000.000
Globules blancs .... 3.600 (Poly neutro : 31 %)
Valeur globulaire .. 1

Le temps de saignement est à 6 minutes, le temps de coagulation à 7 minutes, le signe du lacet +++ et le caillot irrétractile.

En février 1934, le malade est hospitalisé dans un état alarmant : prostré, abattu, saigné à blanc par de nombreuses hémorragies nasales, gengivales et cutanées.

A l'examen, on ne remarque rien de splécial au niveau du coeur, des reins, des poumons et du système nerveux.

Le foie est de volume normal. La rate, lisse, ferme, indolore, mobile, déborde d'un travers de main le rebord costal.

Les amygdales sont intactes.

On trouve des pétéchies de faible volume sur les téguments alors que les gencives, la langue et le voile du palais sont boursouflés par des ecchymoses confluentes et que la paroi postérieure du pharynx suinte continuellement du sang.

A cette date, la formule sanguine laisse apparaître :

Globules rouges	1.800.000
Globules blancs	3.000
Plaquettes	38.000
Polynucléaires neutrophiles	6 %
Lymphocytes	15 %
Monocytes	79 %
Valeur globulaire	1,6

Le temps de saignement est à 3 heures 30 (on interrompt par tamponnement), le temps de coagulation à 17 minutes et le caillot irrétractile.

La ponction sternale décèle une réaction médullaire rouge et blanche avec arrêt de la maturation. Très rares mégacariocytes dont certains sont nettement pathologiques avec des noyaux fragmentés pycnotiques.

La splénectomie est pratiquée le 13 février 1934, après que deux transfusions de 400 centimètres cubes n'aient pas arrêté les hémorragies.

Le malade meurt le sixième jour de défaillance cardiaque aigue.

Cependant, les hémorragies cessent dès la ligature du pédicule et, durant ce court délais, le temps de saignement varie de 5 à 10 minutes tandis que le signe du lacet devient négatif, le caillot rétractile et que les plaquettes atteignent 100.000.

Une formule sanguine donne :

Globules rouges ..... 2.500.000 (nombreux réticulocytes et hématies ponctuées)

Globules blancs	9.000
Polynucléaires neutrophiles	84 %
Métamyélocytes	3 %
Myélocytes et cellules jeunes	3 %
Grands lymphocytes	14 %
Monocytes	7 %

La ponction sternale traduit une ébauche de maturation blanche.

L'examen anatomo-pathologique révèle :

Rate : 860 grammes. Corpuscules de MALPIGHI peu développés. Pulpe rouge abondante. Sinus dilatés, avec prolifération de cellules rétothéliales. Nombreux macrophages bourrés de pigments. Erythrophagie très nette.

Foie : Cirrhose très avancée avec réaction hyperplasique par îlots. Cellules hépatiques bourrées de pigments ferreux.

OBSERVATION

de ROGERS et HALL

Il s'agit d'une femme de race blanche, âgée de 60 ans, qui est vue, pour la première fois, le 30 janvier 1942 pour céphalée et corryza.

L'étude des antécédents est négative , en particulier on ne retrouve pas de contact avec un produit toxique.

Depuis dix ans, la malade se sait porteuse d'une splénomégalie.

A l'examen, on se trouve en présence d'une femme asthénique, sans maladie aigue, ni ulcération de la bouche, ni gengivoragie.

La rate est palpable 9 centimètres au dessous du rebord costal. Le foie n'est pas palpable.

L'hémogramme donne :

Globules rouges	3.750.000
Globules blancs	1.600
Polynucléaires neutrophiles	8 %
Lymphocytes	81 %
Monocytes	11 %

De plus :

Hémoglobine ..... 70 %
Résistance globulaire ..... normale
Rétraction du caillot ..... normale

On institue un traitement à base d'extraits de foie, d'extraits de moelle osseuse et de pentonucléotides.

Le 4 février 1942 : otite gauche qui nécessite une paracentèse, accompagnée d'un léger drainage séreux qui persiste trois semaines.

Cette femme est hospitalisée en août 1942.

Malgré quatre transfusions depuis février, la formule et numération pratiquée apporte les résultats suivants :

Globules rouges 4.010.000
Globules blancs 1.500
Plaquettes 51.000
Polynucléaires neutrophiles ..... 19 %
Lymphocytes ..... 61 %
Monocytes ..... 18 %

Si un examen radiologique du tube digestif est normal, tout comme une portographie, par contre les tests de la fonction hépatique sont perturbés.

Le diagnostic pré opératoire est celui de neutropénie splénique primitive, bien que l'on ne puisse pas éliminer un syndrome de BANTI.

La splénectomie a lieu le 4 septembre 1942.

On trouve : une rate de 900 grammes. Rien d'anormal au niveau de l'estomac, du duodénum, du pancréas et de la cavité pelvienne. L'examen du foie révèle une hépatite du 2º degré par rapport à une échelle de 1 à 4, où 1 désigne l'état le moins et 4 l'état le plus sévère.

Les examens microscopiques montrent :

Rate : Corpuscules de MALPIGHI normaux. Pas d'hyperplasie réticulaire. Réaction cellulaire de la pulpe rouge. Sinus légèrement dilatés. Pas de fibrose.

Foie (biopsie per-opératoire) : Hépatite chronique avec dégénérescence graisseuse.

L'hémogramme pratiqué le 5 septembre 1942 (lendemain de l'opération) donne :

Globules rouges 2.900.000
Globules blancs 9.000
Polynucléaires neutrophiles ..... 74 %
Lymphocytes ..... 17 %
Monocytes ..... 9 %

Par la suite, le taux des polynucléaires neutrophiles oscille entre 80 - 85 % jusqu'à la fin de 1942, pour se stabiliser, en 1943, entre 40 et 50 %.

De toute façon, durant les deux années qui ont suivi la splénectomie la santé de la malade a été excellente.

On ne décèle plus d'insuffisance hépatique. Le 27 avril 1943, quatorze mois après l'intervention, la fonction hépatique, explorée par le test à la sulfobromophtaléïne, est normale.

OBSERVATION

d'ABEL, CHALNOT, MIGNON, HEULLY et PERNOT

Il s'agit d'une femme de 56 ans qui, après une ménaupose mouvementée avec métrorragies à 50 ans, a commencé, deux ans plus tard, à souffrir de poussées articulaires très douloureuses avec tuméfactions. Un certain nombre d'entre elles revêtaient des localisations pathognomoniques de la goutte. De plus, ce n'était pas une polyarthrite chronique et atrophiante. Les auteurs écartent donc un syndrome de FELTY, pour retenir le diagnostic de neutropénie splénique.

En novembre 1950, à l'examen, on se trouve devant une femme d'aspect sénile, un peu pâle, fébrile et porteuse de déformations articulaires des extrêmités.

On découvre une rate volumineuse, dure, lisse, non douloureuse, qui s'étend principalement en largeur, jusqu'à 3 centimètres de l'ombilic.

Il n'y a pas d'hépatomégalie, ni d'adénomégalie, ni de manifestations hémorragiques d'aucun ordre.

Les hémogrammes montrent :

	8 déc. 1950	9 janv. 1951
Globules rouges	4.160.000	3.590.000
Globules blancs	900	1.200
Plaquettes	100.000	90.000
Polynucléaires neutrophiles ..	20 %	12 %
Lymphocytes	48 %	50 %
Moyens monocytes	18 %	14 %
Monocytes	14 %	24 %
Valeur globulaire	1,02	0,84

La lyse des hématies débute à 5,5, est totale à 4,5.

Le myélogramme est "riche en éléments, avec pourcentage important de cellules jeunes de la lignée myéloïde".

Une épreuve de spléno-contraction (16 décembre) est totalement négative.

Les divers traitements médicaux mis en oeuvre n'apportent aucune amélioration. La rate reste toujours aussi volumineuse et les signes hématologiques inchangés.

La splénectomie est pratiquée le 20 janvier.

Très vite, les hémogrammes montrent des modifications radicales.

	22/1	25/1	27/1	9/2
Globules blancs	5.800	8.600	11.100	4.100
Polynucléaires neutrophiles ..	77 %	78 %	70 %	55 %

"En même temps que cette transformation du sang, d'allure si rapide en ce qui concerne le taux des polynucléaires, l'état général s'améliore d'une manière remarquable et les manifestations articulaires douloureuses disparaissent totalement".

A l'examen histologique on est en présence "d'une rate macrophagique avec réaction hyperplasique très intense des éléments histiocytaires de la pulpe rouge".

En ce qui concerne le foie (biopsie per-opératoire), alors que les tests d'insuffisance hépatique étaient peu probants, on décèle "un aspect légèrement cirrhotique avec stéatose prononcée, et, dans les travées fibreuses, de nombreux pseudo canalicules et des trainées inflammatoires à éléments lymphoïdes prédominants".

Dans la littérature médicale, d'autres auteurs communiquent des observations qui comportent des modifications hépatiques, mais elles sont mal précisées ou mineures au point de vue bioclinique.

Nous faison surtout allusion à celle de : HEINLE et HOLDEN (cas 1,4 et 6) ; SELANDER ; KRACKE et RISER ; PIERI, GRETHER et LUCCIONI ; PIERI et BENOIT ; BOUSSER ; LEBON ; HEPP et MALLARME.

On les trouvera groupées, avec l'ensemble des cas que nous avons consultés pour ce travail, dans le tableau récapitulatif qui va suivre. Nous y avons réuni, pour chaque cas, le volume de la rate, l'état du foie et les suites de la splénectomie avec ses éléments et le recul au moment de sa publication.

TABLEAU RECAPITULATIF DES CAS DE SPLENOPATHIE NEUTROPENIQUE

OBSERVATIONS	VOLUME DE LA RATE	ETAT DU FOIE	SUITES DE LA SPLENECTOMIE	
			RECUL	ELEMENTS
OBS. I (WISEMAN & DOAN)	Splénomégalie discrète	Foie d'apparence normale. Pas de signe d'hypertension portale.	2 ans	Aucune rechute constatée. Aucun symptôme de leucémie ni d'autre affection hématologique.
OBS. 2 (WISEMAN & DOAN)	Grosse rate isolée débordant de 6 cms	Foie paraissant normal. Pas de signe d'hypertension portale	3 ans 1/2	Thrombose de la veine splénique au 3e jour après l'intervention. Le sujet se porte bien.

OBSERVATIONS	VOLUME DE LA RATE	ETAT DU FOIE	SUITES DE LA SPLENECTOMIE	
			RECUL	ELEMENTS
OBS. 3 (WISEMAN & DOAN)	Splénomégalie isolée. Rate déborde de 8 cms.	Foie paraissant normal.	2 ans 1/2	Le malade se porte bien. Réponse leucocytaire normale à l'occasion d'un érysipèle de la face.
OBS. 4 (WISEMAN & DOAN)	Rate palpable à l'inspiration	Foie de dimension normale	14 jours	Bonnes suites. Formule sanguine normale
OBS. 5 (WISEMAN & DOAN)	Rate déborde de 2 cms (mais a été traitée antérieurement par radiothérapie)	Foie d'aspect normal	2 ans 1/2	Guérison clinique et hématologique se maintient. Atélectasie du poumon gauche, broncho-pneumonie dans les suites opératoires
OBS. 6 REISSMANN	Rate déborde de deux travers de doigt.	Foie non palpable. Foie histologiquement normal.	16 jours	Malade décédé 16 jours après l'intervention de pneumopathie avec 14.900 G.B. et 80 % de polynuclénaires.

OBS. 7 (MUETHER, MOORE & STEWART)	Rate non palpable	Foie non palpable	14 mois	Formule sanguine normale. Travaille à plein temps.
OBS. 8 (SALZER, RANSOHOFF & BLATT)	Rate palpable	Foie non palpable	4 mois	Va bien. A repris son travail. Formule sanguine normale.
OBS. 9 (MOORE & BIERBAUM)	Rate palpable	Foie palpable	1 mois	Va bien. Suites de l'intervention difficiles.
OBS.10 (AUGER, JOBIN & LAROCHELLE)	Rate très augmentée de volume, descendant jusqu'à l'ombilic	Foie de volume normal. A l'intervention, aspect et volume normaux.	1 an	Bonne santé. Quelques complications pulmonaires dans les suites opératoires.
OBS.11 (LANGSTON, WHITE & ASHLEY)	Rate déborde de 6 cms.	Foie non palpable	3 ans	Le malade travaille à temps plein.

OBSERVATIONS	VOLUME DE LA RATE	ETAT DU FOIE	SUITES DE LA SPLENECTOMIE	
			RECUL	ELEMENTS
OBS.12 (PALUMBO)	Splénemégalie importante.	Foie palpable. A l'intervention : foie normal. Pas d'hypertension portale.	6 semaines	Sort de l'hôpital complètement guérie.
OBS.13 (ROGERS & HALL)	Rate déborde de 9 cms.	Foie non palpable, mais les tests de la fonction hépatique sont perturbés A l'intervention on constate : "hépatitis grade 2". Microscopiquement pas de preuve de cirrhose hépatique.	2 ans	Santé excellente. Amélioration de l'état hépatique au point de vue clinique et laboratoire.
OBS.14 (KINSEY & BINGHAM)	Rate palpable.	Le foie n'est pas palpable	2 ans	Bon état général.- Otite chronique gauche.

OBS.15 (HEINLE & HOLDEN) Cas 1	Grosse rate, déborde de 6 cms.	Foie palpable 2 cms au-dessous du rebord costal.	2 jours	Malade décédé 2 jours après l'intervention, de défaillance cardiaque. La formule sanguine s'était améliorée.
OBS.16 (HEINLE & HOLDEN) Cas 2	Rate palpable	Foie non mentionné	2 ans 1/2	Amélioration clinique et de la formule sanguine.
OBS.17 (HEINLE & HOLDEN) Cas 3	Splénomégalie importante jusqu'à l'ombilic	Foie non palpable	3 ans	Amélioration clinique et de la formule sanguine.
OBS.18 (HEINLE & HOLDEN) Cas 4	Rate palpable	Foie palpable 3 cms au-dessous du rebord costal	2 ans	Amélioration de la formule sanguine. Décédé 2 ans après de cause inconnue.

OBSERVATIONS	VOLUME DE LA RATE	ETAT DU FOIE	SUITES DE LA SPLENECTOMIE	
			RECUL	ELEMENTS
OBS.19 (HEINLE & HOLDEN) Cas 5	Rate déborde de 3 cms.	Foie palpable 1 cm au-dessous du rebord costal.	2 ans	Formule sanguine se normalise.
OBS.20 (HEINLE & HOLDEN) Cas 6	Rate déborde de 6 cms.	Foie non mentionné	2 ans	Bon état général. Guérison.
OBS.21 (HEINLE & HOLDEN) Cas 7	Rate déborde de 3 cms.	Foie non palpable	6 mois	Guérison.
OBS.22 (HEPP & MALLARME)	Grosse rate	Foie normal sans circulation colatérale	2 ans	Guérison.
OBS.23 (POUMAILLOUX)	Splénomégalie	Foie non mentionné	.....	Refus de la splénectomie.

OBS.24 (MALLARIE)	Rate augmentée de volume	Foie non mentionné	.....	Pas de splénectomie - Radiothérapie.
OBS.25 (LOEPER, MALLARME & HEPP)	Grosse rate	Pas de gros foie, pas d'ascite, pas de circulation collatérale. A l'intervention : "Le foie est d'aspect normal peut-être un peu gros et ptosé"	2 mois	Décédé de coma urémique 2 mois après intervention. Ascension progressive des globules blancs avec polynucléose.
OBS.26 (LELONG)	Splénomégalie énorme	Foie déborde de 4 travers de doigt	?	Bons résultats
OBS.27 (BOUSSER)	Rate déborde de 3 travers de doigt	Hépatomégalie avec circulation collatérale	2 mois	Bons résultats
OBS.28 (BOUSSER)	Rate palpable	Foie non mentionné	14 mois	Va bien

OBSERVATIONS	VOLUME DE LA RATE	ETAT DU FOIE	SUITES DE LA SPLENECTOMIE	
			RECUL	ELEMENTS
OBS. 29 (BOUSSER)	Rate arrivant à l'ombilic	Foie normal	Jours	Malade décédé dans les jours suivant la splénectomie malgré l'amélioration de la formule sanguine.
OBS. 30 (SEMPLE)	Rate déborde de 2 travers de doigt	Foie non palpable. A l'intervention : aspect normal	1 an	Malade va bien. Travaille normalement.
OBS. 31 (SELANDER)	Splénomégalie	Foie palpable pendant les crises	2 ans	Va bien. Formule leucocytaire normale.
OBS. 32 (SELANDER)	Splénomégalie	Foie non mentionné	4 ans	Subjectivement bien portant
OBS. 33 (PIERI, GRETHER & LUCCIONI)	Splénomégalie énorme	Foie déborde de 2 travers de doigt	jours	Mort dans les jours suivant la splénectomie.

OBS. 34 (GOINARD & TARDIEU)	Rate déborde de 2 travers de doigt	Foie cliniquement normal	13 mois	Bon état général
OBS. 35 (ABRAMI & FRUMUSAN)	Rate déborde d'une main	Cliniquement : Foie de volume normal. A l'autopsie : Cirrhose très avancée avec réaction hyperplasique par ilots. Cellules hépatiques bourrées de pigments ferreux	6 jours	Mort 6 jours après splénectomie, de défaillance cardiaque aigue
OBS. 36 (HATTERSLEY)	Cliniquement : Pas de splénomégalie	Foie normal	8 mois	Va bien, mais taux des polynucléaires toujours bas.
OBS. 37 (PIERI & BENOIT)	Rate énorme descendant jusqu'au pubis	Foie gros un peu sensible	.....	Radiothérapie
OBS. 38 (MALLARME)	Splénomégalie	Foie non mentionné	.....	Traitement étiologique par Quinacrine.

OBSERVATIONS	VOLUME DE LA RATE	ETAT DU FOIE	SUITES DE LA SPLENECTOMIE	
			RECUL	ELEMENTS
OBS.39 (SEMPLE)	Splénomégalie franche et ferme	Foie cliniquement normal	1 an	Va bien.
OBS.40 (KRACKE, RISER)	Rate augmentée de volume (bord inférieur au niveau de l'ombilic)	Foie normal	3 ans	Se porte bien. Formule sanguine normale.
OBS.41 (KRACKE, RISER)	Rate augmentée de volume (bord inférieur au niveau de l'ombilic)	Foie palpable à 2 travers de doigt au-dessous du rebord costal	15 mois	Santé excellente
OBS.42 (KRACKE, RISER)	Rate trois fois le volume normal à la splénectomie	Foie non mentionné	1 an	Convalescence orageuse. Décédé quelques mois après, d'hémorragie cérébrale.

OBS.43 (SCHATKEN)	Rate énorme	Foie cliniquement normal	2 ans	Se porte très bien
OBS.44 (DAMESHEK)	Splénomégalie	Foie non mentionné	13 mois	Bons résultats
OBS.45 (ABEL et Coll.)	Rate volumineuse	Pas d'hépatomégalie Biopsie per-opératoire : aspect légèrement cirrhotique avec stéatose prononcée.	2 ans	Parfait état général
OBS.46 (GERMAIN, ARDISSON & CLUZEL)	Rate très grosse, descend jusqu'à la crête iliaque	Foie normal	1 an	Les résultats favorables se maintiennent.
OBS.47 (ARMSTRONG)	Rate volumineuse	Importante hépatomégalie passagère	2 ans 1/2	Bon résultat sur l'état général. Persistance d'une neutropénie très nette.

OBSERVATIONS	VOLUME DE LA RATE	ETAT DU FOIE	SUITES DE LA SPLENECTOMIE	
			RECUL	ELEMENTS
OBS.48 (SACKS & CAREY)	Rate descendant jusqu'à la crête iliaque.	Foie palpable 6 cms au-dessous du rebord costal. Tests hépatiques normaux.	1 an	Très bon résultat hématologique. Décédée, un an après splénectomie, des suites d'une cholécystectomie.
OBS.49 (POINSO & BASSILANA)	Grosse rate. Diamètre longitudinal : 19 cms. Diamètre transversal : 15 cms.	Hépatomégalie énorme actuellement et ayant débuté deux ans et demi après splénectomie.	3 ans 1/2	Dernier hémogramme (3/6/57): 54% de poly neutro. Etat général satisfaisant. Atteinte hépatique.

INTERPRETATION

Nous venons de voir les faits cliniques que nous avons pu réunir et qui montrent que le foie est modifié, rarement d'une façon flagrante - nous le concédons - mais pas exceptionnellement non plus, au cours des splénopathies neutropéniques.

Quelle interprétation donner, quel lien trouver entre cette hyperactivité fonctionnelle de la rate et les modifications au niveau du foie ?

Y a-t-il un ou des éléments anatomiques communs aux deux organes pouvant expliquer la concomitance ou la succession de l'atteinte hépatique ?

La plupart des auteurs sont d'accord avec DAMESHEK pour dire que l'hypersplénisme est un trouble fonctionnel et non histo-pathologique.

Nous pensons, cependant, que les cellules du système réticulo-endothélial d'ASCHOFF (système macrophagique de METCHNIKOFF, histiocytes de KIYONO, conjonctif histiocytaire de MIDY, mésenchyme actif de DUBOIS), dont l'abondance dans les deux organes n'est pas à souligner, doit être le substratum anatomique de cet aspect clinique inhabituel des splénomégalies neutropéniques.

Quels faits nous poussent à adopter cette interprétation ? Ils sont à la fois histologiques, physio-pathologiques, immunologiques et expérimentaux.

A - DONNEES HISTOLOGIQUES

A ce propos, nous résumerons la longue définition que donne MIDY du système réticulo-endothélial.

"Anatomiquement, on trouve des zones conjonctivo-histiocytaires dans les tissus ou les organes suivants :

- dans le sang et le revêtement endothélial des vaisseaux,
- dans le tissu conjonctif banal,
- dans la rate (cellules du réticulum, principalement au niveau des cordons de BILLROTH),
- dans les ganglions lymphatiques (sinus périphériques et région médullaire),
- dans la moelle osseuse (endothélium des capillaires sanguins, parois des sinus capillaires, certaines cellules spécialisées fixées ou mobiles),
- dans le foie (cellules de KUPFFER)
- dans les surrénales ..., l'hypophyse ...

Certains auteurs ont signalé la présence de mésenchyme actif dans les glandes génitales ..., dans le rein ..., dans le système nerveux ...

De nombreux auteurs ont également discuté sur les localisations histiocytaires des poumons dont l'abondance : cellules à poussière des alvéoles pulmonaires, cellules endothéliales des capillaires des cloisons, cellules nuclées alvéolaires, font de cet organe un appareil presque entièrement mésenchymateux (DE BOISSERON)

On a encore signalé la présence de mésenchyme actif dans le thymus ..., les amygdales ..., la thyroïde ... et dans les formations lymphoïdes intestinales".

Nous ne reviendrons pas sur ce que nous avons dit dans les données générales anatomo-pathologiques. Nous rappellerons seulement que l'ensemble des auteurs qui ont étudié les splénopathies neutropéniques ont trouvé une hyperplasie réticulo-endothéliale au niveau de la rate (cellules réticulaires des sinus et des cordons de BILLROTH).

En ce qui concerne le foie, la rareté de son atteinte évidente, du moins au point de vue bioclinique, ne nous a permis de consulter qu'un petit nombre de résultats d'examens anatomo-pathologiques.

Nous noterons cependant, qu'ABEL et collaborateurs parlent de "trainées inflammatoires à éléments lymphoïdes", que ROGERS et HALL sont assez vagues aussi lorsqu'ils évoquent une "hépatite chronique". Dans notre observation l'hyperplasie kupfférienne est manifeste.

Un élément commun à ces trois cas : la stéatose, probablement simple processus réactionnel et signe de souffrance de la cellule hépatique.

Si l'on rapproche ces résultats de ceux trouvés dans les cas d'hypersplénisme, avec leuco-neutropénie, secondaires aux maladies de BRILL-SYMMERS, BESNIER-BOECK-SCHAUMANN, HODGKIN, à une infection (tuberculose de la rate, mélitococcie, fièvre typhoïde), à une parasitose (kala-azar, paludisme), où le processus réactionnel du système réticulo-endothélial est incontestable (on y trouve souvent les plus beaux exemples de réticulo-endothélioses intenses généralisées en même temps que l'hypersplénisme), nous voyons déjà que la rate ne semble bien jouer que le rôle d'élément central parce qu'élément particulièrement riche en conjonctif histiocytaire.

Ce n'est pas le syndrome de FELTY qui pourra nous contredire puisque de plus en plus "de fortes présomptions portent à penser qu'il s'agit d'une infection lente entrainant des réactions tissulaires particulières" (Mademoiselle M.B. DAVID).

Même la maladie de BANTI ne pourra pas nous donner un démenti puisqu'à son début on note une congestion des cordons de BILLROTH avec hyperplasie des cellules réticulaires. Plusieurs auteurs ont établi le parallèle entre maladie de BANTI à la première période et neutropénie splénique, tandis que d'autres, comme BENHAMOU, LAFFARGUE, DUMAZER et GARDEL, rangent ce dernier syndrome dans "les maladies de frontière".

D'ailleurs, lors du "Symposium sur la physiopathologie du système réticulo-endothélial" qui s'est tenu il y a quelques mois à Paris, MLESCHER a bien souligné que dans tous les cas d'hypersplénisme qu'il a examiné en collaboration de REYMOND et VANNOTTI, "le système réticulo-endothélial montrait des lésions morphologiques indubitables".

A ce même symposium, PASTEUR-VALLERY-RADOT relevait "un fait curieux observé par HALPERN, BENACERRAF et BIOZZI. Ces auteurs ont vu que la stimulation et l'hyperplasie du système réticulo-endothélial comportent comme conséquence une hypertrophie globale, souvent considérable, des parenchymes du foie et de la rate. Tout se passe comme s'il existait un équilibre pondéral entre le tissu réticulo-endothélial et le parenchyme différencié de l'organe".

B - DONNEES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

A cette argumentation essentiellement histologique, nous ajouterons quelques réflexions physio-pathologiques.

Les splénopathies neutropéniques ne représenteraient qu'une modalité de l'atteinte sanguine provoquée par l'hypersplénisme. Or, en l'état actuel de nos connaissances, il est bien difficile de faire la part qui revient à la rate et celle qui revient au reste de l'organisme.

C'est ainsi que pour HAYHOE et WHITBY, la splénectomie ne justifie pas le diagnostic d'hypersplénisme, pas plus qu'elle n'apporte la lumière sur le mécanisme pathogénique essentiel. La rate peut être hyperactive, "ce qui n'en empêche pas des facteurs extra spléniques d'être également responsables", principalement par arrêt de maturation des cellules dans la moelle et surtout en les rendant destructibles par "une activité splénique normale dans le sang périphérique".

Nous pensons, quant à nous, que le caractère jeune, polyvalent, peu différencié, hautement métabolique, les "dynamiques modalités" des cellules du mésenchyme actif ont de bonnes raisons de constituer le "dénominateur commun" à l'ensemble de ces affections et que ce sont des secteurs plus ou moins vastes du système des cellules du type histiocytaire qui sont atteints.

Pour l'ensemble des cas, il s'agit certes de la rate, mais une observation italienne rapporte une atteinte ganglionnaire et nous avons vu de notre côté les atteintes du foie.

PUSIC et TORRIOLI, dans des syndromes sous la dépendance de l'hypersplénisme, avaient déjà signalé l'association de lésions réticulaires hépatiques aux lésions spléniques.

Pour Y. CARCASSONNE, "cette hyperplasie réticulaire hépatique parait devoir commander le pronostic lointain de ces syndromes après splénectomie".

GERMAIN, ARDISSON et CLUZEL, dans leur observation, soulignent "la dissociation remarquable des réactions sérologiques" avec posivité du Hanger, négativité du Mac Lagan et régression du Hanger après splénectomie. "En effet on admet", font-ils bien ressortir, "que la réaction de Hanger est spécifique des globulines hautement polymérisées d'origine réticulo-histiocytaire, alors que le Mac Lagan intéresse électivement les euglobuline destinées à parer une déficience protéogénitique du foie".

D'autre part, sans vouloir prendre personnellement une position absolue, il faut reconnaitre que la majorité des auteurs évoquent, dans les splénomégalies neutropéniques, la sécrétion par la rate d'une substance que la plupart considèrent de nature hormonale.

La disposition des cellules réticulaires dans cet organe n'est pas, bien au contraire, contre cette théorie puisqu'elle évoque en partie l'aspect histologique d'une glande à sécrétion interne.

Nous avons déjà vu que LOEPER, BACH et NOGRETTE parlent de "substances de nature inconnue ... qui méritent le nom donné par GODARD d'hormones réticulo-endothéliales" et que, pour eux, "l'hypersplénie semble réaliser un appareil formateur de tissu réticulo-endothélial".

C - DONNEES IMMUNOLOGIQUES

Certains, comme GELIN, sont enclins à se demander si "nous n'assistons pas maintenant au crépuscule de la notion d'hypersplénisme".

Des travaux récents, dans le domaine de l'immunologie spécialement, semblent s'associer pour porter un coup sérieux au terme trop étroit d'"hypersplénisme" et venir renforcer notre idée d'une atteinte plus générale, à savoir celle du système réticulo-endothélial tout entier.

LEGUAY, dans sa thèse, admet que "de nombreuses substances insoupçonnées peuvent jouer accasionnellement pour tel individu le rôle de réactogène, soit d'emblée par un véritable mécanisme d'intolérance, soit secondairement après une sensibilisation spécifique ou non".

Mais c'est surtout le problème des auto-anticorps anti-leucocytaires qui est en pleine évolution.

Les études de DAUSSET, MOESCHLIN, NENNA, OLIVA, FORBETTA, etc ..., tendent à démontrer que de tels auto anticorps sont sans doute responsables de certains syndromes leucopéniques.

GAMBLIGLIANI-ZOCCOLI a peut-être raison d'évoquer l'association dans les syndromes d'hypersplénisme tels que les splénomégalies neutropéniques, leur action s'exaltant réciproquement, d'un"état mésenchymateux" qui doit éliminer les cellules du sang, lésées au préalable par un anticorps, l'ensemble étant sous la dépendance du système réticulo-endothélial.

En effet, si la rate a été considérée depuis longtemps comme une source importante d'anticorps, l'attribution à une catégorie de cellules donnée de ce privilège est plus arduc et dirige une partie des travaux actuels sur cet aspect de l'immunologie.

De gros arguments sont cependant en faveur du rôle essentiel à attribuer aux cellules histiocytaires.

Telles les expériences de HOUGHTON, qui, par le cinéma, a pu suivre les modifications cytologiques se déroulant dans une culture pure de réticulo-endothélium splénique génératrice d'anticorps ; celles d'ASTRID et FAGRÆUS ainsi que celles de KENNING et VAN DER SLIKKE, qui mettent en relief la prépondérance de la pulpe rouge sur la pulpe blanche dans la production d'anticorps.

En 1954, GAVOSTO et FICQ rapportent une première série d'expériences où la localisation du virus de la mosaïque du tabac radioactif, utilisé comme antigène, a été entreprise par la méthode autoradiographique chez la souris. Ils arrivent à présumer "que certains processus consécutifs à la fixation de l'antigène prennent place dans les cellules du système réticulo-endothélial".

Dans une deuxième série d'expériences, choisissant comme antigène le vaccin mixte TABC et comme élément d'observation le ganglion lymphatique du rat, ils y

déterminent, par une méthode autoradiographique, l'incorporation de la glycine 1-14.C lors de la synthèse des anticorps marqués par cette méthode.

La conclusion de leurs travaux est que "l'élément cytologique dominant dans le tissu ganglionnaire en train de réagir à la stimulation antigénique est une cellule réticulaire jeune" et que l'hypothèse selon laquelle "l'élaboration des anticorps se ferait dans les cellules réticulo-endothéliales, principalement sinon exclusivement, se voit renforcée".

D - DONNEES EXPERIMENTALES

En faveur de cette activité, des faits expérimentaux viennent apporter encore des preuves complémentaires.

Dans le domaine des splénopathies neutropéniques, nous retiendrons les résultats contradictoires des essais de reproduction expérimentale de l'hypersplénisme par injections d'extraits de rate (TROLAND et LEE, DAMESHEK, DOWNS et EDDY, TORRIOLI, COTTIER, MANTZ, etc ...)

Plus intéressants sont les résultats obtenus par NANTA et SENDRAIL, qui observent l'association d'hyperplasie du système réticulo-endothélial et d'une cytopénie au cours d'aspergillose expérimentale de la rate.

KISSMEYER-NIELSEN de son côté, admet comme possible, à la suite d'expériences comportant des injections intraveineuses de bacilles de KOCH vivants et tués à des lapins, que les "altérations histologiques, non seulement dans la rate mais du système réticulo-endothélial tout entier, sont d'une importance décisive dans les modifications hématologiques".

KERMAREC puis LE GALL réalisent un hypersplénisme expérimental, chez le lapin, par injections intra-spléniques d'oestrogènes de synthèse.

Ils constatent, qu'accompagnant une cytopénie périphérique constante, "la rate présente au moment de l'acmé

une hyperplasie très marquée des cellules réticulo-histiocytaires, une absence de phagocytose des éléments du sang et une absence de métaplasie myéloïde". Ils reconnaissent "la grande importance fonctionnelle de la rate en tant qu'organe riche en tissu conjonctif histiocytaire" mais, pour eux, "le reste du conjonctif partage avec la rate la production" de substances freinatrices dans beaucoup de circonstances pathologiques.

Ce sont surtout les études expérimentales effectuées par MANTZ, et qu'il rapporte dans sa thèse, qui ont retenu notre attention. Elles viennent corroborer à la fois les faits cliniques de notre observation inédite et l'importance que nous avons été amenés à attribuer au système réticulo-endothélial.

En effet elles mettent en évidence le retentissement que peut avoir sur le foie un syndrome comme les splénopathies neutropéniques puisqu'elles montrent tout particulièrement, chez des animaux en état d'hypersplénisme expérimental, l'hyperplasie du système réticulo-endothélial hépatique et les phénomènes d'hypersplénisme persistant qu'un tel foie peut entraîner.

Il est un point que nous aurions aimé voir préciser par MANTZ : la prolifération du tissu réticulo-endothélial hépatique s'accompagnait-elle ou non d'une hépatomégalie ?

Quoiqu'il en soit, nous laisserons MANTZ nous exposer lui-même ses intéressants travaux dans un résumé clair et précis.

"Notre but a été de prouver expérimentalement la responsabilité du système réticulo-endothélial dans l'apparition de la cytopénie hypersplénique.

Pour cela, il fallait avant tout créer un hypersplénisme expérimental chez l'animal.

Nous nous sommes tout d'abord adressés aux injections d'extraits de rate, de broyats de rate, aux injections à des rats de sang et de sérum d'un paludéen chronique hypersplénique. Les résultats ont été incertains et inégaux.

Nous avons alors utilisé une autre méthode : nous avons créé chez le rat l'équivalent temporaire d'une splénomégalie en déposant dans le péritoine de cet animal des fragments de rate d'un autre rat, fragments prélevés à l'instant même et résorbés progressivement.

Dans ces conditions nous avons obtenu très régulièrement chez le rat les signes hématologiques de l'hypersplénisme.

Mais peut-être ne s'agissait-il que d'un mode de réaction de l'organisme à l'agresssion intra-péritonéale ?

Des expériences témoins nous ont permis d'éliminer ce facteur : l'insertion intra-péritonéale de foie, dans les mêmes conditions et en même quantité, n'a, en aucune façon, été suivie des mêmes troubles hématologiques. La preuve était faite que les modifications sanguines observées étaient bien en rapport avec le tissu splénique inséré. D'autre part l'identité des conditions opératoires nous a permis d'éliminer l'intervention éventuelle d'antigènes tissulaires. Il restait à identifier, dans la mesure du possible, la nature des cellules spléniques responsables de ces troubles.

D'emblée, les différents arguments développés plus haut orientaient nos recherches vers le système réticulo-endothélial. Pour mettre en évidence le rôle de ce système nous avons utilisé les phénomènes de vicariance qui suivent la splénectomie : l'ablation de la rate entraîne en effet (GABE, GOEBEL et MILLER, etc ...) la prolifération dans tous les organes, le foie en particulier, du tissu réticulo-histiocytaire.

Nous avons inséré dans la cavité péritonéale du rat des fragments de foie provenant de rats splénectomisés plusieurs mois auparavant. Régulièrement cette insertion fut suivie d'anémie, de leucopénie, de neutropénie.

Or, le foie inséré ne différait d'un foie normal de nos expériences témoins, que par sa richesse en tissu réticulo-histiocytaire dont la responsabilité est ainsi mise en lumière".

L'ensemble des faits cliniques, anatomo-pathologiques, physio-pathologiques, expérimentaux que nous avons exposé, montrent que dans les splénomégalies neutropéniques, la splénomégalie n'est, sans doute, qu'un des éléments d'une affection qui atteint le système réticulo-endothélial de la rate aussi bien que du foie et probablement de l'organisme tout entier.

La rate polarise de façon plus éclatante ce syndrome, comme tous ceux sous la dépendance de l'hypersplénisme, parce que, de toute l'économie, c'est l'organe le plus riche en tissu réticulo-endothélial ; mais "il n'est pas le seul, il n'en est qu'une portion à peine privilégiée".

Dans la conclusion de leur rapport au XXIXe Congrès de Médecine à Paris, MALLARME et DEBRAY disaient : "Dans le jeu de l'hypersplénisme, la rate n'est qu'une pièce maîtresse d'un système plus général, le système réticulo-histiocytaire, mis en état d'hyperactivité au niveau de la rate comme ailleurs. La rate n'est sûrement pas seule, ce qui conduit tout naturellement à refuser à cet organe un rôle de glande à sécrétion spécifique et localisée.

L'hypersplénisme et les résultats de la splénectomie sont des réalités mais ne représentent que les dominantes d'une action plus générale de tout l'organisme".

Notre observation tend bien à démontrer que si cette dominante existe effectivement, le processus pathologique peut se transposer sur un autre secteur de l'organisme riche en système réticulo-endothélial, le foie en particulier.

C'est pourquoi, nous serions d'accord avec MANTZ pour préférer au terme d' "hypersplénisme" celui d'"hyperréticulisme", notion qui nous parait, comme à lui, "plus précise, restreinte et plus vaste à la fois".

Ainsi se trouveraient expliqués d'une part les aspects médullo-sanguins identiques que l'on peut trouver au cours des splénopathies neutropéniques primitives ou secondaires, d'autre part et surtout les échecs, rechutes ou autres polarisations de la maladie après splénectomie comme dans le cas que nous rapportons.

L'action favorable mais partielle de cette intervention s'éclaire également.

C 'est ainsi que l'on peut, certes, parler de guérison clinique dans la majorité des cas, mais l'ensemble des auteurs mettent l'accent sur la persistance (présente aussi dans notre observation) d'un certain degré de neutropénie, ce qui, à notre point de vue, constitue pour le moins une guérison imparfaite.

Cette correction hématologique incomplète, nous l'expliquerions volontiers par l'action nocive ou le dysfonctionnement du système réticulo-endothélial dans

d'autres secteurs que celui strictement splénique.

Elle est pour nous un des nombreux faits qui nous empêchent d'adopter le critère de curabilité par splénectomie, institué par DOAN, comme suffisant "à circonscrire toute la maladie dans les confins de la rate".

Veut-on pousser les questions plus loin ? On peut se demander si c'est simplement le degré, le stade d'atteinte, progressive ou d'emblée totale, du système réticulo-endothélial qui explique les retentissants succès mais aussi les échecs de la splénectomie ; le pronostic dépendant dès lors du moment où est pratiquée cette intervention.

On comprendrait mieux ainsi que dans le domaine du retentissement hépatique des splénomégalies neutropéniques, ROGERS et HALL aient pu obtenir, après splénectomie, une régression bioclinique spectaculaire et que, pour notre part, nous assistions, dans l'observation inédite que nous rapportons, à une complication non moins spectaculaire.

Partant de là, il est permis de s'interroger pour savoir, par exemple, si la splénectomie, dans certains aspects de la maladie ou à un certain moment de son évolution, ne favoriserait pas les phénomènes de vicariance pathologique.

En supposant que nous arrivions à trancher cette question, il en est une majeure, la principale, qui persistera, à savoir quel est l'agent, le stimulus pour être plus général, qui détermine la prolifération histiocytaire.

La connaissance de ce stimulus et de son mode d'action apportera la solution de l'hypersplénisme ou de l'hyperréticulisme, suivant la dénomination que l'on veut bien adopter.

En particulier, on arrivera à expliquer l'existence d'une neutropénie dans certaines de leurs modalités comme les splénopathies neutropéniques, celle d'une atteinte sélective différente ou d'une atteinte plus globale des lignées sanguines dans d'autres.

Nous entrons, ici, dans le domaine des hypothèses pathogéniques séduisantes mais très complexes et que nous nous garderons de prétendre résoudre avec les simples données que nous possédons.

"Organe plein de mystère" il y a des siècles, la rate n'a livré, depuis, qu'une partie de ses secrets.

Nous pensons, quant à nous, qu'elle les détient, en ce qui concerne les splénopathies neutropéniques, en association avec le système réticulo-endothélial et par là même avec le foie et l'organisme tout entier.

Nous nous joindrons à GELIN pour dire qu'"il est indéniable que seule la convergence de nombreux travaux issus de disciplines aussi diverses que la cytologie, l'histo-chimie, l'immunologie, l'endocrinologie, permettra d'explorer et de délimiter ces "terres inconnues" que constituent encore la physiologie et la pathologie spléniques".

CONCLUSIONS

Dans ce travail, nous avons exposé, d'abord, un bref historique des splénopathies neutropéniques, simple aspect clinique de l'hypersplénisme, notion plus large mais encore trop restreinte comme nous avons essayé de le montrer tout au long de cette étude.

Nous avons examiné, ensuite, les caractères cliniques, hématologiques, diagnostiques, anatomo-pathologiques et physio-pathologiques de ce syndrome.

En insistant sur ce que nous jugeons être un recul insuffisant des observations publiées (sur 49 observations colligées, 10 seulement ont un recul supérieur à deux ans), les données thérapeutiques nous ont fait envisager les suites éloignées de la splénectomie, considérée comme curatrice par la quasi totalité des auteurs.
Nous avons montré la relativité de ce point de vue, du moins en ce qui concerne la guérison hématologique.
Cette constatation nous a poussé à examiner l'atteinte et le rôle possible d'autres organes que la rate.

Nous avons apporté, illustrant ce fait, une observation inédite, recueillie dans le Service de notre Maître, Monsieur le Professeur POINSO. Elle montre, chez une femme de cinquante trois ans, une atteinte hépatique flagrante, débutant (cas dont nous n'avons trouvé aucune relation dans la littérature médicale consultée) deux ans et demi après splénectomie pour splénomégalie neutropénique et qui, depuis, n'a eu aucune tendance à l'amélioration malgré divers traitements.

Les documents dont nous avons été conduit à prendre connaissance, un faisceau d'arguments anatomo-pathologiques, physio-pathologiques, immunologiques, expérimentaux, et, chez notre malade, la ponction biopsie du foie décelant une hyperplasie kupfférienne diffuse, nous font considérer une action nocive ou un dysfonctionnement à substratum réticulo-histiocytaire comme élément de base du syndrome de splénomégalie neutropénique.

Ce dernier entre ainsi, à notre point de vue, plus dans le cadre d'un "hyperréticulisme" que dans le cadre trop étroit de l'hypersplénisme ; la splénomégalie n'étant, sans doute, qu'un des éléments d'une affection qui atteint le système réticulo-endothélial de la rate aussi bien que du foie et probablement de l'organisme tout entier.

Appuyées sur des données de cet ordre, loin de s'exclure, se complètent harmonieusement les théories physio-pathologiques de séquestration et de destruction cellulaire par la rate, celle de l'inhibition médullaire d'origine splénique et celle de l'agression humorale immunologique ; les caractères fondamentaux, les potentialités étonnantes et l'activité du métabolisme des cellules jeunes et peu différenciées du mésenchyme actif pouvant rendre compte de la part qui revient à chacun de ces mécanismes.

De même se comprennent mieux les aspects cliniques et médullo sanguins identiques qu'il est possible de trouver dans les syndromes de splénopathies neutropéniques primitifs ou secondaires.

Enfin et surtout se trouvent expliqués, après splénectomie, la persistance de certaines perturbations biocliniques, ainsi que les échecs, rechutes et autres polarisations du processus pathologique, au niveau du foie en particulier.

D'autres questions primordiales restent en suspens, avant tout, celle du stimulus à l'origine de cette prolifération anormale du tissu réticulo-histiocytaire.

Seules, des recherches ultérieures, avec des moyens autrement importants que ceux à notre disposition, permettront de faire franchir ce grand pas dans le domaine de la pathologie réticulo-histiocytaire et, par là, générale pour rester dans la ligne des idées que nous avons défendues.

Lu et Approuvé
Le Président de Thèse
Signé : R. POINSO

Vu et Approuvé
Le Doyen
Signé : G. MORIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Aix, le 9 Octobre 1957
Le Recteur, Signé :
J. BLACHE

B I B L I O G R A P H I E

C O N S U L T E E

1 - ABEL, CHALNOT (P.), MICHON (P.), HEULLY (F.) et PERNOT (C.) -
Neutropénie splénomégalique accompagnée d'arthrites goutteuses. Succès de la splénectomie. Confrontation du splénogramme et de l'histologie. Le Sang, 1952, 23, 425-428.

2 - ABRAMI (P.), GAUDART d'ALLAINES (F. de) et DUGAS (J.)
Du mécanisme de l'anémie au cours des anémies spléniques de l'adulte. Splénomégalies hémolytiques et splénomégalies myélopéniques. Le Sang, 1944, 16, nº 4, 213-218.

3 - ALESSANDRI (H.), ETCHEVERRY (E.), NIJAMKIN (A.) et GUZMAN (C.) -
Résultats proches et éloignés de la splénectomie dans quelques splénomégalies. Sem. Hôp. Paris, 1950, 65, 3.206.

4 - ALEXANDRIDES (C.) -
Hyper, Hypo or Dyssplenism ? Banti's disease. Proceedings of the third Congress of the Int. Soc. of Hemat, 1950. New-York, Grune and Stratton, 1951, 116-120.

5 - ARMSTRONG (J.R.) -
A case of chronic neutropenia treated by splenectomy. Brit. Med. J. 1951, 1, 1300-1301.

6 - ASK-UPMARK (E.) -
Splénomégalie et splénectomie. Sem. Hôp. Paris, 1950, 65, 3.194.

7 - AUGER (G.), JOBIN (J.B.) et LAROCHELLE (L.N.) -
Subacute neutropenia treated by splenectomy. Canad.med.Ass.J, 1945, 53, 335-341.

8 - BATARD (P.) -
La splénomégalie neutropénique (à l'occasion de deux cas récents). Marseille, impr. Saint Victor, 65 p. (Thèse Méd., Marseille, 1949, nº 81).

9 - BENHAMOU (E.) -
Hypersplénisme. Nv. Traité de médecine. Paris, Masson, 1948, 557-568.

10 - BENHAMOU (E.), LAFFARGUE, DUMAZER et GARDEL -
La maladie de Banti et les syndromes voisins. Ann. Med., 1949, 50, nº 4, 353-390.

11 - BERNARD (J.) -
Maladies du sang et des organes hématopoïétiques. Paris, Flammarion, 1948.

12 - BERNARD (J.) -
L'hypersplénisme. Sem. Hôp. Paris, 1954, 30, 4.254-4.255.

13 - BERTRAND (J.) -
Hypersplénisme. Contribution à l'étude des neutropénies splénomégaliques. Toulouse, impr. toulousaine, 45p. (Thèse Méd., Toulouse, 1953, nº11).

14 - BOIS (A.H. du) -
Physiologie et physio-pathologie du système réticulo-endothélial. Paris, Masson, 1934, 204p.

15 - BOUSSER (J.) et NEYDE (R.) -
La neutropénie familiale. Le Sang, 1947, 18, 521-529.

16 - BOUSSER (J.) et SAVOIE (J.C.) -
Erythroblastose chronique de l'adulte. In : Encycl. Med. Chir, 13.006 A. 60-70.

17 - CACHIN (M.) et MARTINET (Y.) -
Les splénomégalies fibro-congestives et le "syndrome de Banti", Sem. Hôp. Paris, 1950, 26, nº 65, 3.215-3.227.

18 - CARCASSONNE (Y.) -
Considérations sur la splénectomie d'indication médicale à propos de 32 observations de la Clinique médicale thérapeutique. 227p. Dactylogr. (Thèse Méd., Marseille, 1953, nº71).

19 - CHEVALLIER (P.) -
Réflexions préliminaires sur la physiologie et la pathologie spléniques. Sem. Hôp. Paris, 1954, 30, 3.III-3.II6.

20 - COLE (W.H.), MAJARAKIS (J.D.) and LIMARZI (L.R.) -
Surgical aspects of splenic diseases. Arch. Surg., 1955, 71, 33-46.

21 - COLLER (F.A.) -
The spleen and some of its diseases that may be treated by surgery. Ann. Coll. Surg. Engl., dec. 1955, 335-357.

22 - COURTENAY-MAYERS (B.B.) -
Etude sur les splénomégalies neutropéniques. Syndrome agranulocytaire d'origine splénique. 57p. Dactylogr.
(Thèse Méd., Paris, 1946, nº811).

23 - DAMESHEK (W.) and WELCH (C.S.) -
Hypersplenism and surgery of the spleen. New-York, Grune and Stratton, 1952, 82p.

24 - DAUSSET (J.) -
Agranulocytoses et leucopénies immunologiques. Aspects sérologiques et sérologie des leucocytes en général. Le Sang, 1954, 7, 683-706.

25 - DAUSSET (J.) -
Le problème des anticorps anti-leucocytaires. Rev. Praticien, 1956, 6, 635-638.

26 - DEBRAY (J.) -
Les splénomégalies neutropéniques. Sem.Hôp. Paris, 1954, 30, 1.067-1.069.

27 - DEBRAY (J.) -
Les indications de la splénectomie dans les maladies du sang. Sem.Hôp.Paris, 2 déc 1955, 3.812-3.813.

28 - DOAN (C.A.) and WRIGHT (C.S.) -
Primary congenital and secondary acquired splenic panhematopenia. Blood, 1946, I, 10-27.

29 - DREYFUS (B.), ALAGILLE (D.) et SALMON (C.) -
Résumé du VIe Congrès international d'hématologie (Boston, août-sept.1956). In : Rev. Hémat., 1956, II, 540-550.

30 - EVANS (T.S.) et DOAN (C.A.) -
Etat actuel du diagnostic des syndromes d'hypersplénisme. Rev. Hémat., 1952, 7, 332-346.

31 - FELTY (A.R.) -
Chronic arthritis in the adult associated with splenomegaly and leucopenia. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1924, 35, 16-20.

32 - FERRATA (A.) et FIESCHI (A.) -
Risultati e insegnamenti della splenectomia nelle mielosi aplastiche. Haematologica, 1941, 23, 979-1.009.

33 - FITZ-HUGH (T.) and EVANS (P.R, Jr) -
Expanding field of splenectomy for hypersplenism. Virginia Med. Mon, 1952, 79, 132-135.

34 - GABE (M.) -
La réaction des éléments histiocytaires intra pancréatiques après splénectomie. Le Sang, 1947, 18, 174-178.

35 - GAMBLIGLIANI - ZOCCOLI (A.) -
Gli ipersplenismi. Minerva med. (Torino), 18 aprile 1955, 1.103-1.109.

36 - GATHE (R.) -
Considérations sur les splénomégalies neutropéniques. Peut-on en faire des affections autonomes ? 32p. Dactylogr.
(Thèse Méd., Paris, 1950, nº 198).

37 - GAVOSTO (F.) et FICQ (A.) -
Etude autoradiographique sur la localisation cellulaire du virus de la mosaïque du tabac utilisé comme antigène. Ann. Inst. Pasteur, 1954, 86, 320-333.

38 - GAVOSTO (F.) et FICQ (A.) -
Etude autoradiographique de l'incorporation de la Glycine 1-14.C lors de la synthèse des anticorps. Ann. Inst. Pasteur, 1954, 86, 425-437.

39 - GELIN (G.) -
La rate et ses maladies. Paris, Masson, 1954, 299p.

40 - GERMAIN (A.), ARDISSON (H.) et CLUZEL (P.) -
Réticulose splénique à type de splénomégalie neutropénique. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, janv 1952, 92-95.

41 - GOEBEL (F.) et MILLER (J.M.) -
L'ablation de la rate et le système réticulo-endothélial. Soc. Biol. Varsovie, 8 Mai 1935. In : C.R. Soc.Biol.1935, 119, 775-776.

42 - GOINARD (P.) et TARDIEU (P.) -
Premier cas nord-africain de splénectomie pour splénomégalie neutropénique. Afriq.Fr.Chir., 1949, 85-86.

43 - HAAM (E. von) and AWNY (A.J.) -
The pathology of hypersplenism. Amer.J.Clin. Path., 1948, 18, 313-322.

44 - HATTERSLEY (P.G.) -
Chronic neutropenia ; report of case not cured by splenectomy. Blood, 1947, 2, 227-233.

45 - HAYHOE (F.G.J.) and WHITBY (L.) -
Splenic function. Quart. J. Med, 1955, 24, 365-389. In : Blood (Abstracts), 1957, nº 6, 578.

46 - HEILMEYER (L.) -
Rapports physiologiques entre la rate et la moelle osseuse. Rev. Hémat., 1954, 9, 267-290.

47 - HEINLE (R.W.) and HOLDEN (W.D.) -
Primary splenic panhematopenia. Surg. Gynec. Obstet., 1949, 89, 79-91.

48 - HEPP (J.) et MALLARME (J.) -
Splénomégalie neutropénique. Guérison de la neutropénie par la splénectomie. Mem. Acad. Chir. (Paris), 1946, 20-21, 359-361.

49 - HUGUES (J.), LECOMTE (J.), VAN CAUWENBERGE (H.), DECORTIS (A.) et BOUNAMEAUX (Y.) -
Les indications médicales de la splénectomie. Rev. Med. Liège, 1er sept 1954, 526-537.

50 - JOHANSEN (C.) -
A new theory of splenic marrow inhibition. Proceedings of the third Congress of the Int. Soc. of Hemat, 1950, New-York, Grune and Stratton, 1951, 108-111.

51 - JORDAN (F.L.J.) -
Anticomplementary properties of the sternal punctate under the influence of the spleen. Le Sang, 1950, 21, 184-189.

52 - JORDAN (F.L.J.) -
Investigations on the relation between the speen and bone marrow. Acta med. Scand, 1953, 144, 371-374.

53 - KERMAREC (J.F.) -
Réalisation expérimentale d'une anémie et d'une granulopénie spléniques chez le lapin. Bordeaux, impr. Drouillard, 53p.(Thèse Med.,Bordeaux,1951, nº106).

54 - KISSMEYER-NIELSEN (F.) -
Experimentally produced hypersplenism. Proceedings of the third Congress of the Int.Soc. of Hemat, 1950, New-York, Grune and Stratton, 1951, 102-108.

55 - KRACKE (R.R.) and RISER (W.H., Jr) -
The problem of hypersplenism. J. Amer.Med.Ass, 1949, 141, 1.132-1.139.

56 - LAHEY (F.H.) and NORCROSS (J.W.) -
Splenectomy : when is it indicated. Ann. Surg. 1948, 128, 363-378.

57 - KRACKE (W.), WHITE (O.A.) and ASHLEY (J.D.) -
Splenic neutropenia ; report of case with splenectomy. Ann. Inter. Med, 1945, 23, 667-672.

58 - LEARMONTH (J.) -
The surgery of the spleen. Brit. Med. J., 1951, 2, 67-76.

59 - LEBON (J.), FABREGOULLE (M.) et MESSERSCHMITT (J.) -
Les hypersplénismes. Algérie méd., 1954, 58, nº 11, 787-797.

60 - LEFFLER (R.J.) -
Spleen in hypersplenism. Amer. J. Path.,1952, 28, 303-313.

61 - LE GALL (F.C.G.) -
Hypersplénisme expérimental chez le lapin par injection intrasplénique d'oestrogènes de synthèse. Bordeaux, impr. Sammarcelli, 54p. (Thèse Méd., Bordeaux, 1953, nº158).

62 - LEGUAY (A.A.H.) -
La splénomégalie neutropénique et l'hypersplénisme. 187p. Dactylogr.
(Thèse Méd., Paris, 1951, nº 877).

63 - LOEPER, BACH et NOGRETTE.-
L'hypersplénie hémorragique. Progr .Méd.(Paris),10 mai 1947, 227-228.

64 - LOTZ (K.) -
Der Leukozytenschwund als Klinisches Symptom. Med. Klin., 1947, 42/7, 274-278.
Analyse in : Excerpta med., Sect. VI, 1948, 3. 537.

65 - LOWDON (A.G.R.) -
Surgery of the spleen. Ann. Roy. Coll. Surg. Engl., 1955, 16, 400-411.

66 - LUCIA (S.P.), LI (J.C.) and HUNT (M.L.) -
Problem of splenectomy ; "hypersplenic syndrome", West. J. Surg., 1953, 61, 325-331.

67 - MALLARME (J.) - Les splénomégalies neutropéniques. Acta haemat., 1948, I, 109-125.

68 - MALLARME (J.) et DEBRAY (J.) -
L'hypersplénisme. C.R. XXIXe Congrès franç. Méd., Paris, 1953. Paris, Masson, 1953, 331-363.

69 - MALLARME (J.), HEPP (J.) et BENOIT (M.) -
Les splénomégalies neutropéniques : syndromes agranulocytaires d'origine splénique. Sem. Hôp. Paris, 1947, 23, 383-390.

70 - MALLARME (J.), HEPP (J.) et BENOIT (M.) -
Les splénomégalies neutropéniques. Résultats thérapeutiques, interprétation nosologique. Le Sang, 1947, 18, 141-156.

71 - MANTZ (J.M.) -
Contribution à l'étude de l'hypersplénisme. (Données expérimentales). Saint-Dié, impr. Loos, 110p. (Thèse Méd., Strasbourg, 1955, nº 8).

72 - MARCHAL (G.) -
Les splénomégalies et leurs traitements. Sem. Hôp. Paris, 1949, 47, 2.017-2.025.

73 - MARCHAL (G.) et DUHAMEL (G.) -
Les neutropénies d'origine splénique et l'hypersplénisme. Paris méd., 1950, 139, 308-313.

74 - MAS Y MAGRO (F.) -
Le système hématopoiétique. Le Sang, 1948, 19, 617-636.

75 - MESSERSCHMITT (J.) et FABREGOULE (M.) -
La rate et les éléments figurés du sang. Données physio-pathologiques et procédés d'exploration clinique. Algérie méd., 1954, 58, 773-785.

76 - MIDY (R.M.) -
Le conjonctif histiocytaire (Système réticulo-endothélial). Paris, Masson, 1936, 357p.

77 - MIDY (R.M.) -
Généralités sur l'histologie normale du système réticulo-endothélial. Nutrition (Paris), 1938, 8, 11-20.

78 - MILLER (E.M.) and HAGEDORN (A.B.) -
Results of splenectomy. A follow-up study of 140 consecutive cases. Ann. Surg., 1951, 134, 815-821.

79 - MRKOS (D.) and DOSTALOVA (H.) -
The diagnostic importance of adrenalin test in hypersplenism. Vnitrni lékarstvi, 1955,I, 99-103. Analyse in : Blood (Abstracts), 1957, nº 6, 579.

80 - MOESCHLIN (S.) -
Immunoleucopénies et immunoagranulocytoses. Rev. Hémat., 1953, 8, 249-262.

81 - MOESCHLIN (S.) -
Immunological agranulocytosis (Clinical aspects). Le Sang, 1954, 7, 679-682.

82 - MONNIER (J.), POULHES (L.) et LARENG (L.) -
Quelques possibilités actuelles de la splénectomie. Toulouse méd., juin 1956, 459-470.

83 - MOORE (C.V.) and BIERBAUM (O.S.) -
Chronic neutropenia treated by splenectomy. Intern. Clin. 1939, 3, 86-95.

84 - MORETTI (G.), CASTETS (P.H.) et KERMAREC (J.) -
De l'hypersplénisme. Critique et recherches expérimentales. Presse méd., 1953, 61, I.620-1.623.

85 - MUETHER (R.O.), MOORE (L.T.), STEWART (J.M.) and BROUN (G.O.) -
Chronic granulocytopenia caused by excessive splenic lysis of granulocytes - Report of case. J.Amer.Med.Ass, 1941, 116, 2.255-2.257.

86 - MULLER (B.), PICOT (C.) et BARLATIER (L.) -
Un cas de splénomégalie leucopénique à poussées fébriles successives. Le Sang, 1948, 19, 597-606.

87 - MURATORE (R.) -
L'hypersplénisme. Marseille méd., 1953, 90, 124-138.

88 - NENNA (A.) -
Les réactions d'agglutination leucocytaire. Paris, impr. Germain, 205p.
(Thèse Méd., Paris, 1954, nº 378).

89 - OREBAUGH (J.E.) and COLLER (F.A.) -
Indications for splenectomy. Surgery, may 1955, 858-872.

90 - PALMER (J.G.), KEMP (I.), CARTWRIGHT (G.E.) and WINTROBE (M.M.) -
Studies on the effect of splenectomy on the total leucocyte count in the albino rat. Blood, 1951, 6, 3-15.

91 - PALMER (J.G.), EICHWALD (E.J.), CARTWRIGHT (G.E.), and WINTROBE (M.M.) -
The experimental production of splenomegaly, anemia and leucopenia in albino rats. Blood, 1953, 8, 72-80.

92 - PALUMBO (L.T.) -
Primary splenic neutropenia : a specific indication for splenectomy. Report of a case. Ann. Surg., 1949, 129, 131-136.

93 - PATEL (J.) -
Chirurgie de la rate. Paris, Masson, 1955,387p.

94 - PELET
La splénectomie dans les affections hématologiques. Acta chir.Belg., 1947, 46, 640-655.

95 - Physiopathology of the reticulo-endothelial system.- A symposium. - Edited under the direct.of B.N. HALPERN. Paris, Masson, 1957.

96 - PIERI (J.) -
Le syndrome de splénomégalie neutropénique. Presse Méd., 1952, 60, 239-241.

97 - PIERI (J.) et BENOIT (M.) -
Splénomégalie volumineuse avec anémie, traitée avec succès par radiothérapie. Marseille Méd., 1945, 6, 288-292.

98 - PIERI (J.), GRETHER et LUCCIONI -
Splénomégalie neutropénique. Bull. et Mém.Soc. Méd. Hôp. Paris, 1949, LXV, 28-29, 1.246-1.256.

99 - POUMAILLOUX (M.) -
La neutropénie splénique primitive. Paris Méd., 1946, 131, 233-235.

100 - RAVENNA (P.) -
La splenomegalia fibroso-congestizia primitiva con cirrosi epatica e la sua sistemazione fra le sindromi bantiane. Minerva Med. (Torino), 1936, I, I : 225-233 ; II : 255-264 ; III : 276-281 ; IV : 306-308.

101 - REISSMANN (K.) -
Chronisch agranulocytäre Myelopathie als Folge splenopathischer Markhemmung. Medizinische Welt, 1938, 12, 16-19.

102 - ROGERS (H.M.), and HALL (B.E.) -
Primary splenic neutropenia. Arch. Intern. Med. 1945, 75, 192-196.

103 - ROMACK (H.), KRUMDIECK (N.) and VICKERS (D.M.) -
Primary splenic hemocytopenia. A case report. Ann. Surg., 1950, 131, 264-267.

104 - ROUGIER (P.) -
L'avenir des splénectomisés. 95p. Dactylogr. (Thèse Méd., Marseille, 1955, nº119).

105 - ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.) -
Troubles corrélatifs du système réticulo-endothélial. In : Traité de neuro-endocrinologie. Paris, Masson, 1946, p. 971-978.

106 - SACKS (M.S.) and CAREY (T.N.) -
Primary splenic neutropenia. South. Med. J., 1948, 41, 922-925.
Analyse in : Excerpta med., Sect. VI, 1949, 3, 5.306.

107 - SALLER (M.), RANSOHOFF (J.L.) and BLATT (H.) -
Primary splenic neutropenia, with report of case. Ann. Inter. Med., 1945, 22, 271-273.

108 - SCHATKEN (R.V.) -
Hypersplenism : review and case report. Ann. Surg., 1952, 135, 536-542.

109 - SCHOUSBOE (J.) -
Two cases of splenic control of the cell emission from the bone marrow. Acta Med. Scand., 1940, 103, 123-136.

110 - SCOTT (R.B.) -
The spleen and splenectomy. Brit. Med. J; 1949, nº4.615, 1.063-1.069.

111 - SCOTT (R.B.) and ROBB-SMITH (A.H.T.) -
Histiocytic medullary reticulosis. Lancet, 1939, 2, 194-198.

112 - SELANDER (P. von) -
Splenogene maligne Leukopenie. Ann. Paediat. (Bâle), 1944, 162, 327-333.

113 - SEMPLE (R.) -
Idiopathic hypersplenism ; report of case. Brit. Med. J., 1948, 2, 72-74.

114 - TZANCK (A.), AIRAHARY (C.), HUBAULT (A.) et LEGUAY (A.) -
Neutropénie splénique primitive et hypersplénisme. Etude critique. Sem. Hôp. Paris, 1950, 60, 2.889-2.896.

115 - VULTERINI (S.) e ERAMO (N d') -
Contributo allo studio dell'ipersplenismo e delle indicazioni alla splenectomia. Osservazioni istologiche su milze di 50 pazienti splenectomizzati. Clin. terap., 1953, 5, 273-319.

116 - WEISS (H.A.) and COLLINS (W.T.) -
Chronic neutropenia ; favorable response following splenectomy. Blood, 1949, 4, 278-282.

117 - WISEMAN (B.K.) and DOAN (C.A.) -
A newly recognised granulopenic syndrome caused by excessive splenic leucolysis and successfully treated by splenectomy. J . Clin. Invest., 1939, 18, 473.

118 - WISEMAN (B.K.) and DOAN (C.A.) -
Primary splenic neutropenia ; a newly recognised syndrome closely related to congenital hemolytic icterus and essential thrombocytopenic purpura. Ann. Intern. Med., 1942, 16, 1.097-1.117.

119 - ZOLLINGER (R.M.), MARTIN (M.M.) and WILLIAMS (R.D.)
Surgical aspects of hypersplenism. J. Amer. Med. Ass., 1952, 149, 24-29.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION ET HISTORIQUE 1

LES SPLENOPATHIES NEUTROPENIQUES - DONNEES GENERALES. 5

Les données cliniques et hématologiques 7
Les données diagnostiques 12
Les données anatomo-pathologiques 14
Les données physio-pathologiques 15
Les données thérapeutiques 22

LES SUITES ELOIGNEES DE LA SPLENECTOMIE 25

Action de la splénectomie sur l'état général ... 28
Action de la splénectomie sur la formule sanguine 28
Suites éloignées de la splénectomie d'un point de vue plus général 29
Causes des rechutes et échecs consécutifs à la splénectomie 31

LE FOIE DANS LES SPLENOPATHIES NEUTROPENIQUES 35

Observation inédite 38
Observation d'Abrami et Frumusan 50
Observation de Rogers et Hall 52
Observation d'Abel et Coll 54
Tableau récapitulatif des cas de splénopathie neutropénique 57
Interprétation 69
Données histologiques 69
Données physio-pathologiques 72
Données immunologiques 73
Données expérimentales 75

CONCLUSIONS 81

BIBLIOGRAPHIE CONSULTEE 85

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.